

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

Семенова М.В.,
Саррахов Д.Д.,
Гилимханова А.Р.,
Камалова А.Р.,
Вахитов П.Г.,
Мусина А.А.,
Исламгараев Б.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная
медицинская академия»
Минздрава России (426056, г. Ижевск,
ул. Коммунаров, 281, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гилимханова Айгуль Ринатовна,
e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое заболевание крови, характеризующееся повышенным тромбообразованием в микроциркуляторном русле. Одним из наиболее частых триггеров для развития этого заболевания является беременность. В статье приведено описание случая беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой.

Материалы и методы. Для оценки клинического случая использовался ретроспективный анализ медицинской документации: диспансерной книжки беременной женщины, истории родов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Пациентка 32 лет в 32 недели была госпитализирована с проявлениями умеренной преэклампсии, тромбоцитопении, анемии средней степени. В связи с ухудшением состояния было проведено родоразрешение путём операции кесарева сечения. В дальнейшем состояние родильницы не улучшилось: прогрессировали тромбоцитопения, гипербилирубинемия; повышался уровень трансаминаз; активность ADAMTS13 составила 8 %. Неоднократно были проведены телекоммуникационные конференции с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Комплексная терапия с включением экстракорпоральных методов привела к положительному результату; пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога и акушера-гинеколога.

Заключение. Тактика лечения ТТП имеет свои особенности; необходимо своевременно диагностировать указанную патологию для оказания квалифицированной медицинской помощи, профилактики материнских и перинатальных потерь.

Ключевые слова: клинический случай, беременность, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, осложнения

Статья поступила: 18.04.2023
Статья принята: 10.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Семенова М.В., Саррахов Д.Д., Гилимханова А.Р., Камалова А.Р., Вахитов П.Г., Мусина А.А., Исламгараев Б.А. Клинический случай беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 50-57. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.5

CLINICAL CASE OF PREGNANCY COMPLICATED BY THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Semenova M.V.,
Sarrakhov D.D.,
Gilimkhanova A.R.,
Kamalova A.R.,
Vakhitov P.G.,
Musina A.A.,
Islamgaraev B.A.

Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aigul R. Gilimkhanova,
e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare blood disease characterized by increased thrombogenesis in the microcirculation. One of the most common triggers for the development of this disease is pregnancy. The article describes a case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura.

Materials and methods. To assess the clinical case, we used a retrospective analysis of medical documentation: maternity case record, birth history, results of laboratory and instrumental research methods.

Results. A 32-year-old patient was admitted to hospital at week 32 of gestation with manifestations of moderate preeclampsia, thrombocytopenia, and moderate anemia. Due to worsening of the condition, the delivery was performed by cesarean section. Subsequently, the mother's condition did not improve: thrombocytopenia and hyperbilirubinemia progressed; the level of transaminases increased; ADAMTS13 activity was 8 %. Teleconferences were repeatedly held with experts from the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow). Complex therapy including extracorporeal methods led to a positive result; the patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of a hematologist and obstetrician-gynecologist.

Conclusion. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment tactics have its own characteristics; it is necessary to diagnose this pathology in a timely manner to provide qualified medical care and to prevent maternal and perinatal losses.

Key words: clinical case, pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura, complications

Received: 18.04.2023
Accepted: 10.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Semenova M.V., Sarrakhov D.D., Gilimkhanova A.R., Kamalova A.R., Vakhitov P.G., Musina A.A., Islamgaraev B.A. Clinical case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 50-57. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.5

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относящаяся к группе тромботических микроангиопатий, – довольно редкое заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем. Как врождённая, так и приобретённая ТТП в основе этиологии и патогенеза имеет недостаточность металлопротеазы ADAMTS13 [1, 2].

Беременность является значимым провоцирующим фактором наследственной и приобретённой тромботической тромбоцитопенической пурпуры [3]. Наиболее распространёнными тромботическими микроангиопатиями при беременности являются тяжёлая преэклампсия и HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), сопровождающиеся гемолизом, повышением концентрации печёночных ферментов и снижением количества тромбоцитов. Однако и более редкие тромботические микроангиопатии, такие как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, опосредованная микротромбозами, мозговой и почечной симптоматикой, могут развиваться во время беременности и после родов, проявляясь схожими с тяжёлой преэклампсией и её осложнениями признаками. Дифференциальная диагностика между ними является затруднительной [4].

Первые упоминания о ТТП относятся к 1924 г. Американский врач Eli Moshkowitz на заседании патологического общества в Нью-Йорке представил историю болезни 16-летней девочки с лихорадкой, анемией, геморрагическим синдромом в виде петехий, ишемическим инсультом и острой левожелудочковой недостаточностью; были выявлены множественные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Данное состояние получило название болезни или синдрома Мошковича [5].

Врождённая форма ТТП встречается в 2,7 %, приобретённая – в 97,3 % случаев. В Российской Федерации данные о частоте заболевания отсутствуют [6]. Таким образом, описание клинических наблюдений особенностей течения, диагностики и терапии заболевания, в том числе у беременных, приобретает важное практическое значение.

В основе патогенеза ТТП лежит дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Фактор Виллебранда находится в мультимерном состоянии, когда отдельные молекулы соединены в единый конгломерат. Для адекватной агрегации тромбоцитов необходимо мономерное состояние фактора. Биологическая роль ADAMTS13 заключается в отщеплении фрагментов от мультимерного комплекса фактора фон Виллебранда для регулирования чрезмерной его активности. Если по каким-то причинам металлопротеаза недостаточна, то происходит агрегация фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, которые тромбируют сосуды микроциркуляторного русла, вызывая ишемию органов [7]. В таких условиях эритроциты подвергаются механическому повреждению и гемолизу, в крови обнаруживаются шистоциты.

Дефицит металлопротеазы может быть приобретённым или врождённым. Приобретённая форма развивается

вследствие появления аутоантител к ADAMTS13. Врождённая (синдром Апшоу – Шульмана) форма вызвана аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором «дефектный» ген, локализованный на длинном плече 9-й хромосомы, наследуется от обоих родителей [3, 8].

Классическими признаками ТТП являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, лихорадка, неврологические симптомы и нарушения функции почек [9]. Однако в настоящее время пентада симптомов ТТП встречается далеко не всегда, что затрудняет диагностику [10]. Наличие шистоцитов, отрицательной пробы Кумбса, повышения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), нормального времени свёртывания крови на ранних стадиях заболевания, повышенного количества билирубина за счёт непрямой фракции подтверждают клиническое подозрение на ТТП [11]. Для окончательного диагноза ТТП необходимо определение активности ADAMTS13 в плазме крови: клинические проявления обнаруживаются при таковой менее 10 %. Кровь для исследования берут до начала трансфузии свежзамороженной плазмы или плазмообмена. Несмотря на то, что диагноз подтверждается определением сниженной активности металлопротеазы, лечение рекомендуется начинать, основываясь на клинических данных [12]. Так как исследование не является рутинным, для постановки диагноза предложены шкалы (French Score, Plasmic Score), с помощью которых можно предположить низкую активность ADAMTS13 [12].

Терапия ТТП является комплексной: терапевтический плазмообмен, глюкокортикостероиды, препараты группы моноклональных антител, симптоматическая терапия. Таким образом, удаляется ингибитор ADAMTS13 и происходит замещение дефектных или отсутствующих металлопротеаз ADAMTS13 [13–15].

Следовательно, в отсутствие (при снижении активности) ADAMTS13 появляются агрегаты фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, которые тромбируют сосуды микроциркуляторного русла [16, 17]. Сочетание дефицита ADAMTS13 и высокого содержания его ингибиторов ассоциируется с повышенным риском ранней смертности и осложнений при ТТП, а количественное определение протеазы может быть маркером риска развития этого очень тяжёлого заболевания и осложнений [18]. Многообразие этиологических факторов и триггеров, клинических проявлений, схожесть симптомов с целым рядом патологических состояний, некоторая сложность в выполнении подтверждающих лабораторных методов исследования – всё это обозначает ТТП как важную медицинскую проблему [19]. Особое значение во время беременности приобретает дифференциальная диагностика ТТП, прежде всего с тяжёлой преэклампсией, осложнённой HELLP-синдромом [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинического случая беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой, для совершенствования оказания медицин-

ской помощи беременным женщинам, роженицам и родильницам на основе знания о возможных, в том числе редких, осложнениях во время гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ клинического наблюдения пациентки, родоразрешённой в 32 недели беременности в связи с тяжёлой преэклампсией. Использованы данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных условиях и в стационаре, в том числе результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Определение активности ADAMTS13 производилось в ФГБУН Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (г. Москва). Кровь пациентки забиралась в пробирку с цитратным антикоагулянтом. Минимальный объём крови должен быть 4 мл. В течение 15–20 минут производилось центрифугирование при оборотах 2–3 тысячи в минуту. Не менее 1 мл плазмы переносилось в вакутейнер без наполнителей, плазма замораживалась, транспортировка осуществлялась курьером при температурном режиме -20°C . Активность металлопротеазы ADAMTS13 в плазме крови определяли по гидролизу флуоресцентного её субстрата FRET-S-VWF73.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Х., 32 года, 06.12.2022 была госпитализирована в стационар III уровня в сроке беременности 32 недели. Настоящая беременность первая, наступила самостоятельно, диагностирована монохориальная диамниотическая двойня. Жалобы при поступлении на незначительную головную боль в течение суток, отёки нижних конечностей в течение месяца, повышение артериального давления (АД) до 130/80–140/90 мм рт. ст. в течение последних 2–3 дней. Обследование и наблюдение в условиях женской консультации выявило гестационный сахарный диабет с 26 недель беременности (выполнен оральный глюкозотолерантный тест, рекомендована диетотерапия), субклинический гипотиреоз (по результатам определения в сыворотке крови тироксина и тиротропного гормона). При поступлении состояние расценено как удовлетворительное, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. на обеих руках, пульс – 72 в минуту. Выявлены отёки голеней и рук. В женской консультации определены протеинурия 0,822 г/л, тромбоцитопения $95 \times 10^9/\text{л}$. Матка в нормотонусе, окружность живота 114 см, высота стояния дна матки 37 см. Положение плодов продольное, головка I плода над входом в малый таз. Сердцебиение плодов ясное, ритмичное, до 144 ударов в минуту.

Клинический анализ крови при поступлении (от 06.12.2022): концентрация гемоглобина – 86 г/л; количество эритроцитов – $3,19 \times 10^{12}/\text{л}$; количество лейкоцитов – $10,2 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов – $71 \times 10^9/\text{л}$. Биохимическое исследование крови: концентрация глюкозы – 5,5 ммоль/л; концентрация мочевины –

4,6 ммоль/л; концентрация креатинина – 0,049 ммоль/л; концентрация билирубина – 46,6 мкмоль/л (прямого – 8 мкмоль/л, непрямого – 38,6 мкмоль/л); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 14 ЕД/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 ЕД/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 456 ЕД/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) – 95 %; протромбиновое время – 13,9 с; фибриноген – 3 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 3 мг/100 мл; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 33,4 с; агрегация с ристоцетином – 5,6 с.

Клинический анализ мочи: удельный вес – 1030; белок – 1,8 г/л, эпителиальные клетки (плоские) – 15–20 в поле зрения; лейкоциты – 3–5–7 в поле зрения; неизменённые эритроциты – 0–2–3 в поле зрения; гиалиновые цилиндры – 2–3–5 в поле зрения; зернистые цилиндры – 3–5–7 в поле зрения; слизь ++; бактерии ++.

Ультразвуковое исследование плода (06.12.2022): беременность 31–32 недели. Монохориальная диамниотическая двойня. Поперечное положение II плода.

Допплерометрическое исследование фетоплацентарного кровотока (06.12.2022): на момент исследования нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не выявлено.

Кардиотокография (06.12.2022): у обоих плодов нормальный тип кривой; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 144–146 в минуту.

Таким образом, при поступлении был сформирован следующий диагноз: Беременность 32 недели. Умеренная преэклампсия. Монохориальная диамниотическая двойня. Гестационный сахарный диабет. Субклинический гипотиреоз. Анемия средней степени.

При дальнейшем наблюдении в условиях отделения патологии беременности на фоне магнезиальной и антигипертензивной терапии выявлено утяжеление признаков преэклампсии: некоторое усиление головной боли, гипертензия до 140/100 мм рт. ст., протеинурия до 2,8 г/л. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии; продолжена магнезиальная (в том числе с нейтропротективной целью), антенатальная кортикостероидная (дексаметазон по 8 мг через 8 ч внутривенно) и антигипертензивная терапия. Дальнейшее наблюдение выявило прогрессирование описанных симптомов (АД = 140/100 мм рт. ст., протеинурия – 3,1 г/л); субъективно – усиление головной боли. Коллективно было принято решение о необходимости досрочного родоразрешения в связи с тяжёлой преэклампсией.

07.12.2022 выполнена операция кесарева сечения. Извлечены два живых недоношенных мальчика массой 1770 и 1550 г с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. Кровопотеря составила 600 мл.

С первых суток после операции у пациентки отмечалась нечёткость зрения; была осмотрена офтальмологом – выявлен ангиоспазм сетчатки.

Клинический анализ крови от 07.12.2022: концентрация гемоглобина – 76 г/л, количество эритроцитов – $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов – $13,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $65 \times 10^9/\text{л}$, в том числе нейтрофилов – 69,6 %, лимфоцитов – 21,3 %, моноцитов – 9,1 %.

Биохимический анализ крови (07.12.2022): креатинин – 0,051 ммоль/л; билирубин – 29 мкмоль/л (прямой – 4 мкмоль/л, непрямой – 25 мкмоль/л); АЛТ – 12 ЕД/л; АСТ – 25 ЕД/л; ЛДГ – 365 ЕД/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1025; белок – 3,68 г/л; эпителиальные клетки (плоские) – 0–1 в поле зрения; лейкоциты – 0–1 в поле зрения; неизменённые эритроциты – 10–15 в поле зрения; гиалиновые цилиндры – 0–1–2 в поле зрения; слизь +. В назначениях – антигипертензивная терапия (метилдопа 250 мг 3 раза в сутки перорально); эноксапарин натрия (0,4 мг подкожно); кеторолак (1 мл – 30 мг внутримышечно 3 раза в сутки); окситоцин (5 Ед или 1 мл внутримышечно); железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (100 мг дважды в сутки перорально).

10.12.2022 (3-и сутки после родоразрешения) зарегистрированы жалобы на головную боль (больше в затылочной области), общую слабость, «двоение» в глазах. Объективно: состояние оценено как средней степени тяжести. Пациентка в сознании, несколько заторможена. Кожные покровы бледно-розовые. Выраженные отёки конечностей и лица. АД – 140/80 мм рт. ст., 130/90 мм рт. ст.

Осмотрена неврологом, выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Значимых патологических изменений не выявлено. Обнаружена лёгкая асимметрия кровотока по поперечным синусам ($D > S$). Матка плотная, на 5 см ниже пупка; выделения из половых путей сукровичные, скудные. Результаты лабораторных исследований (10.12.2022, выборочно): ЛДГ – 314 ЕД/л; АСТ – 139 ЕД/л; АЛТ – 73 ЕД/л; общий билирубин – 59 мкмоль/л, непрямой билирубин – 50 мкмоль/л; концентрация гемоглобина в динамике – 74–76–71 г/л; количество тромбоцитов в динамике – $56\text{--}50\text{--}41 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио в динамике – $82\text{--}68\text{--}37 \times 10^9/\text{л}$. Протеинурия – 0,17 г/л.

Проведена телемедицинская консультация (ТМК) с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Для дифференциальной диагностики ТТП, атипичного гемолитико-уремического синдрома и HELLP-синдрома потребовалось выполнение ряда исследований: исследование активности ADAMTS-13, проба Кумбса, исследование С3-С4 компонентов комплемента, исследование антител к фосфолипидам.

К лечению добавлены дексаметазон, адеметионин, цефепим. Проведена инфузия концентрата тромбоцитов в объёме 360 мл.

Результаты лабораторных исследований (11.12.2022, в динамике, выборочно): ЛДГ – 335 ЕД/л; АСТ – 104 ЕД/л; АЛТ – 73 ЕД/л; общий билирубин – 54 мкмоль/л, непрямой билирубин – 45 мкмоль/л; С-реактивный белок – 24 мг/л; концентрация гемоглобина – 68 г/л, количество тромбоцитов – $75 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио – $84 \times 10^9/\text{л}$; количество лейкоцитов – $10,2 \times 10^9/\text{л}$; шизоциты – 1,2 %.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей от 11.12.2022: данных в пользу тромбоза доступных для осмотра магистральных вен нижних конечностей на текущий момент не выявлено.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (транскраниальное) от 12.12.2022: эхографических признаков стеноокклюзирующей патологии брахиоцефальных сосудов не выявлено. Умеренное снижение линейной скорости кровотока по позвоночным артериям с обеих сторон на экстракраниальном уровне без значимой асимметрии кровотока. Умеренная непрямая молинейность хода обеих позвоночных артерий в костном канале.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 12.12.2022: структурных изменений со стороны вещества головного мозга на момент исследования не выявлено.

Прямая и непрямая пробы Кумбса от 12.12.2022 и 14.12.2022 – отрицательные.

Проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Коллегиально отменены магнезиальная и кортико-стероидная терапия.

Терапия была дополнена переливанием эритроцитной взвеси в количестве 343 мл.

13.12.2022 в 23:12 (5-е сутки послеоперационного периода) у пациентки появились жалобы на одышку в положении лёжа, периодически жидкий стул, вздутие живота, боли в эпигастрии и ближе к правому подреберью. Осмотрена хирургом, гастроэнтерологом.

Для исключения псевдомембранозного колита было назначено определение токсинов А и В *Clostridium difficile* экспресс-методом – результат отрицательный.

Эхокардиография: недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-й степени. Систолическая функция левого желудочка сохранена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полости: деформация желчного пузыря. Неполное удвоение чашечно-лоханочной системы обеих почек. Двусторонний гидроторакс.

Рентгенография лёгких: признаки двустороннего гидроторакса; гиперволемиа лёгких.

Произведена коррекция терапии с учётом антибиотик-ассоциированного энтероколита (метронидазол, бифидумбактерин, энтерол).

14.12.2022 проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с предоставлением актуальных клинико-лабораторных данных.

Результаты лабораторных исследований (14.12.2022, выборочно): ЛДГ – 332 ЕД/л; АСТ – 27 ЕД/л; АЛТ – 36 ЕД/л; общий билирубин – 83 мкмоль/л, непрямой билирубин – 74 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 95 г/л; количество тромбоцитов – $41 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио – $55 \times 10^9/\text{л}$; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9/\text{л}$; шизоциты – 2 %.

15.12.2022 получен результат исследования активности в плазме ADAMTS-13, которая составила 8 %, что явилось подтверждением наличия ТТП. Проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Было инициировано выполнение плазмообмена: осу-

существлён 15.12.2022 в количестве 2,2 л плазмы. На наш взгляд, заслуживает внимания динамика лабораторных показателей на фоне улучшения общего самочувствия.

Результаты лабораторных исследований (15.12.2022, выборочно): ЛДГ – 366 Ед/л; АСТ – 32 Ед/л; АЛТ – 29 Ед/л; общий билирубин – 89 мкмоль/л, непрямого билирубин – 80 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 97 г/л; количество тромбоцитов – 28×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 55×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л; шизоциты – 2,2 %.

Результаты лабораторных исследований (16.12.2022, выборочно): ЛДГ – 271 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; АЛТ – 20 Ед/л; общий билирубин – 64 мкмоль/л, непрямого билирубин – 55 мкмоль/л; концентрация гемоглобина 94 г/л; количество тромбоцитов – 28×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 47×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л; шизоциты – 2,2 %.

Концентрация антител к фосфолипидам от 16.12.2022 в пределах нормы: IgM – 4,01 Ед/мл; IgG – 0,19 Ед/мл.

Результаты лабораторных исследований (18.12.2022, выборочно): ЛДГ – 291 Ед/л; АСТ – 40 Ед/л; АЛТ – 39 Ед/л; общий билирубин – 23 мкмоль/л, непрямого билирубин – 20 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 83 г/л; количество тромбоцитов – 88×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 95×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л.

Результаты лабораторных исследований (19.12.2022, выборочно): ЛДГ – 178 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; АЛТ – 25 Ед/л; общий билирубин – 18,8 мкмоль/л, непрямого билирубин – 15,4 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 93 г/л, количество тромбоцитов – 146×10^9 /л.

Продолжена терапия: адеметионин 0,4 г в 100 мл 0,9%-го натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в сутки; эноксапарин натрия 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки; метилдопа 250 мг 4 раза в сутки перорально; метронидазол 100 мл внутривенно 3 раза в сутки; цефепим 1,0 г внутривенно в 20 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида; бифидумбактерин.

Клинико-лабораторные показатели существенно улучшились, достигнута клиническая ремиссия. Пациентка выписана 19.12.2022 под наблюдение акушера-гинеколога и гематолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье описано клиническое наблюдение редко встречающейся патологии. В отличие от тромботической тромбоцитопенической пурпуры, тяжёлая преэклампсия и её осложнения встречаются намного чаще. Необходимость дифференциальной диагностики обусловлена отличающимися подходами к терапии ТТП (плазмообмен, кортикостероидная терапия, препараты группы моноклональных антител). В представленном наблюдении несколько моментов заслуживают особого внимания: раннее начало преэклампсии; первая беременность; нарастание симптомов, несмотря на проводимую традиционную терапию; многоплодие. В дальнейшем потребовалось досрочное родоразрешение. Однако ожидаемого

эффекта не наступило: с первых суток появилась неврологическая симптоматика; со 2–3-х суток более значительно ухудшались лабораторные показатели (анемия, тромбоцитопения, незначительное повышение печёночных трансаминаз, гипербилирубинемия за счёт непрямой фракции). Таким образом, потребовалось расширение дифференциально-диагностического поиска (ТТП, атипичный гемолитико-уремический синдром, тяжёлая преэклампсия в сочетании с HELLP-синдромом). Выполнены соответствующие дополнительные исследования – определение активности металлопротеазы ADAMTS13 (8 %), антител к фосфолипидам (в пределах нормальных значений), шизоцитов; выполнены в динамике прямая и непрямая пробы Кумбса (отрицательные); исключён псевдомембранозный колит.

Таким образом, можно предположить наличие ТТП у пациенток со следующими особенностями течения послеродового периода при тяжёлой преэклампсии: отсутствие положительной динамики после родоразрешения; нарастание тромбоцитопении несмотря на терапию (максимальное снижение произошло на 4–6-е сутки); появление после родоразрешения нехарактерных жалоб (головная боль, боли в брюшной полости, нарушение зрения, признаки гидроторакса), которые могут явиться проявлением тромботической микроангиопатии в целом. Обнаружение снижения активности ADAMTS13 менее 10 % в сочетании с шизоцитами делает диагноз ТТП ещё более обоснованным.

Таким образом, на данном этапе было подтверждено наличие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Симптоматическая терапия в представленном наблюдении была усилена специфической терапией – выполнен сеанс плазмообмена. Коллективно было принято решение воздержаться от терапии ретуксимабом. В дальнейшем довольно быстро наступила клиническая ремиссия, что позволяет также предположить наследственный характер ТТП. Женщина была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией выполнения генетического исследования в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление у беременных женщин описанных клинико-лабораторных проявлений требует расширения диагностических мероприятий, подтверждения или исключения вариантов тромботической микроангиопатии (в том числе ТТП) с целью своевременной коррекции терапии. Кроме того, в дальнейшем необходимо предусмотреть проведение генетических исследований для верификации наследственного характера патологии.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели её окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9(2): 62-71. [Akinshina SV, Bitsadze VO, Gadaeva ZK, Makatsariya AD. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015; 9(2): 62-71. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71
2. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии. *Онкогематология*. 2008; (4): 366-376. [Filatov LB. Thrombotic microangiopathies. *Oncohematology*. 2008; (4): 366-376. (In Russ.)].
3. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, et al. Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Fourteen years of the Milan TTP registry. *Thromb Haemost*. 2019; 119(5): 695-704. doi: 10.1055/s-0039-1679907
4. Бадосова Т.В., Романова Т.А., Чернявская Е.К. Редкое клиническое наблюдение тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больной 16 лет. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2016; 19(240): 188-193. [Badosova TV, Romanova TA, Chernyavskaya EK. A rare clinical observation of thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old patient. *Scientific Bulletins of the Belgorod State University*. 2016; 19(240): 188-193. (In Russ.)].
5. Авидзба А.Р., Саскин В.А., Недашковский Э.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкая этиопатогенетическая причина инфаркта головного мозга и экстрацеребрального тромбоза. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18(4): 90-94. [Avidzba AR, Saskin VA, Nedashkovskiy EV. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare etiopathogenetic cause of cerebral infarction and extracerebral thrombosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 18(4): 90-94. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-90-94
6. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Сурин В.Л., и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1): 42-61. [Galstyan GM, Shmakov RG, Klebanova EE, Troitskaya VV, Dvirnyk VN, Surin VL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Russian Journal of Hematology and Transfusion*. 2022; 67(1): 42-61. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune

thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168-186. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565

8. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001; 276(44): 41059-41063. doi: 10.1074/jbc.C100515200

9. Huang F, Li XP, Xu Y, Li XY, Li DR, Hao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(5): 5351-5358. doi: 10.21037/apm-21-759

10. Rottenstreich A, Dor S, Keren-Politansky A, Sarig G, Nadir Y, Ellis M, et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(1): 187-193. doi: 10.1007/s11239-020-02133-4

11. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 29-34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007

12. Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 147. doi: 10.1186/s13256-018-1692-1

13. Nonaka T, Yamaguchi M, Nishijima K, Moriyama M, Takakuwa K, Enomoto T. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw – Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47(5): 1892-1897. doi: 10.1111/jog.14737

14. Kasht R, Borogovac A, George JN. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol*. 2020; 95(11): E316-E318. doi: 10.1002/ajh.25964

15. Vendramin C, Thomas M, Westwood J-P, Scully M. Bethesda assay for detecting inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open*. 2018; 2(3): e329-e333. doi: 10.1055/s-0038-1672187

16. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2021; 98: 1654-1166. doi: 10.1182/blood.v98.6.1654

17. de Souza VR Jr, Cavalcante de Oliveira AB, Vanderlei AM, Queiroz da Mota Silveira Aroucha A, Pontes Duarte B, Nunes Machado A, et al. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: A case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 15. doi: 10.1186/s13256-017-1545-3

18. Nelson-Piercy C. *Manual CTO de medicina obstétrica. Complicaciones en el embarazo*. Madrid; 2019.

19. Галстян Г.М., Спирин М.В. *Сосудистый доступ в гематологии*. М.: Практика; 2021. [Galstyan GM, Spirin MV. *Vascular access in hematology*. Moscow: Praktika; 2021. (In Russ.)].

20. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(11): 2929-2941. doi: 10.1111/jth.15064

Сведения об авторах

Семенова Маргарита Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: marvisem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-7806>

Саррахов Данияр Дамирович – студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sarrahov.d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6014-9945>;

Гилимханова Айгуль Ринатовна – студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9500-6840>

Камалова Айгуль Рузалимовна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aig6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5028-6532>

Вахитов Павел Григорьевич – студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: pashavahit@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5781-4355>

Мусина Айгуль Айратовна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aigulka1402@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4655-3164>

Исламгараев Булат Айдарович – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: islamgaraevbb@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2646-8314>

Information about the authors

Margarita V. Semenova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: marvisem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-7806>

Daniyar D. Sarrahov – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: sarrahov.d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6014-9945>

Aigul R. Gilimkhanova – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9500-6840>

Aigul R. Kamalova – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aig6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5028-6532>

Pavel G. Vakhitov – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: pashavahit@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5781-4355>

Aigul A. Musina – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aigulka1402@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4655-3164>

Bulat A. Islamgaraev – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: islamgaraevbb@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2646-8314>