

УДК 616.155.294-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91



Опыт успешной диагностики и организации первого этапа лечения болезни Мошковица

П.А. Князенко¹, М.Э. Свислоцкая¹, Н.С. Клочков¹, А.В. Чернышенко¹, А.В. Талько², В.А. Невзорова³, Е.Ю. Шестопалов⁴

¹ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Приморского края, Владивосток, Россия

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), или болезнь Мошковица – орфанное, жизнеугрожающее, остро возникающее заболевание, которое развивается вследствие дефицита металлопротеазы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (ADAMTS13). ТТП является трудно диагностируемой патологией вследствие выраженного полиморфизма симптомов. Представлен клинический случай успешной диагностики и первого этапа терапии пациентки с лабораторно подтвержденной ТТП и эффективно организованной транспортировкой в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии (г. Москва).

Ключевые слова: болезнь Мошковица, ADAMTS13, пурпура

Поступила в редакцию: 02.04.24. Получена после доработки: 12.04.24, 17.04.24, 23.04.24. Принята к публикации: 02.05.24

Для цитирования: Князенко П.А., Свислоцкая М.Э., Клочков Н.С., Чернышенко А.В., Талько А.В., Невзорова В.А., Шестопалов Е.Ю. Опыт успешной диагностики и организации первого этапа лечения болезни Мошковица. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;2:87–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91

Для корреспонденции: Талько Ангелина Владимировна – врач-гематолог Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55); тел.: +7 (914) 707-13-03; e-mail: Talkang92@mail.ru

Experience of successful diagnosis and first-stage treatment of a patient with Moschcowitz syndrome

P.A. Knyazenko¹, M.E. Svislotskaya¹, N.S. Klochkov¹, A.V. Chernyshenko¹, A.V. Talko², V.A. Nevzorova³, E.Yu. Shestopalov⁴

¹ Vladivostok Clinical Hospital No.1, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ⁴ Ministry of Health of Primorsky Krai, Vladivostok, Russia

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), also known as Moschcowitz syndrome, is an orphan, life-threatening, acute-onset disease caused by a deficiency of the metalloprotease that cleaves extra large multimers of von Willebrand factor (ADAMTS13). TTP is a difficult pathology to diagnose due to the pronounced polymorphism of symptoms. In this article, a clinical case of successful diagnosis and first stage therapy of a patient with laboratory-confirmed TTP is presented. Afterwards, the patient was safely transported to the National Medical Research Center for Hematology (Moscow).

Keywords: Moschcowitz syndrome, ADAMTS13, purpura

Received 2 April 2024; Revised 12, 17, 23 April 2024; Accepted 02 May 2024

For citation: Knyazenko P.A., Svislotskaya M.E., Klochkov N.S., Chernyshenko A.V., Talko A.V., Nevzorova V.A., Shestopalov E.Yu. Experience of successful diagnosis and first-stage treatment of a patient with Moschcowitz syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:87–91. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-87-91

Corresponding author: Angelina V. Talko, hematologist, Regional Clinical Hospital No. 2, (55 Russian str., Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0002-6896-7248; phone: +7 (914) 707-13-03; e-mail: Talkang92@mail.ru

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа заболеваний, проявляется классической триадой: тромбоцитопения потребления (менее 150 Г/л или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного), микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л, механический Кумбс-отрицательный гемолиз вследствие повреждения мембран эритроцитов при контакте с тромбами) и ишемическое поражение различных органов, чаще почек и центральной нервной системы [1, 2].

В настоящее время нет общепринятых классификаций ТМА. Выделяют наследственные, приобретенные (ассоциированные с инфекцией) и вторичные ТМА [3].

Одним из вариантов ТМА является тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или острое орфанное ургентное заболевание, протекающее под маской других заболеваний и трудно диагностируемое в клинической практике. При аутопсии были обнаружены множественные тромбы в мелких артериолах [4, 5]. ТТП называют болезнью Мошковица в честь американского

врача Eli Moschcowitz, который в 1925 г. описал внезапно развившиеся симптомы тяжелого заболевания у 16-летней девушки в виде слабости, лихорадки, парезов левой руки и ноги, лицевого нерва, положительного рефлекса Кернига, комы и закончившегося летальным исходом спустя две недели после появления первых клинических симптомов.

В 1996 г. идентифицирован плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, – металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif), которая расщепляет мультимеры фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками [6].

ADAMTS-13 играет ключевую роль в основе патогенеза ТТП. Отсутствие или низкая активность ADAMTS-13 вследствие генетических или приобретенных причин способствует потреблению тромбоцитов в образующихся микротромбах, что ведет к обструкции артериол и капилляров, развитию внутрисосудистого механического гемолиза и симптомам ТТП. Определение активности этого фермента позволяет дифференцировать ТТП и атипичный гемолитико-уремический синдром.

Активность ADAMTS-13 составляет в норме около 50–150%. Ее дефицит со снижением менее 10% является диагностическим маркером ТТП. В этом случае необходимо определять анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. При их наличии диагностируют идиопатическую (аутоиммунную) ТТП, при отсутствии – наследственную. Согласно статистике, из 772 случаев ТТП у взрослых врожденная форма заболевания, обусловленная мутацией гена ADAMTS13, диагностируется лишь в 21 (2,7%) случае, в остальных представляет иммуноопосредованную форму [7].

Для исключения ошибок диагностики активность фермента ADAMTS-13 определяется до начала терапии плазмообменом/свежзамороженной плазмой.

До 1970-х годов болезнь Мошковица считалась фатальной. Новый подход к терапии ТТП сочетает трансфузию свежзамороженной плазмы и сеансы плазмообмена. Своевременная диагностика и заместительная терапия позволяет добиваться выздоровления 70–91% больных [8].

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 47 лет, жительница Приморского края, отмечает начало заболевания в виде появления высыпаний на лице (по типу «бабочки») и шее в июле 2023 г. после поездки в г. Анапу. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен инфекционный дерматит и назначен доксициклин на 10 дней, с эффектом в виде разрешения сыпи. В начале сентября 2023 г. перенесла вирусную инфекцию, лечилась самостоятельно, в связи с развитием одышки 11.09.2023 г. обратилась в приемное отделение центральной районной больницы, где впервые была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 105 г/л, эритроциты 2,9 Т/л, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз 10,5 Г/л и тромбоцитопения средней степени 36 г/л в клиническом анализе крови. От предложенной госпитализации отказалась.

Анамнез жизни. Бытовой анамнез удовлетворительный. В анамнезе 7 случаев экстракорпорального оплодотворения, 3 родов путем кесарева сечения, без осложнений. Вирусный гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез неотягощен. Наследственность – у отца инсульт. Не работает. Профессиональные вредности отрицает. Питание разнообразное. Вредные привычки отрицает. Эпидемиологический анамнез: от COVID-19 не вакцинирована, за пределы России в последние 3 месяца не выезжала.

При повторном обращении 25.09.2023 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства в связи с анемией средней степени, гемоглобин (Hb) 77 г/л, тромбоцитопенией средней степени 32 тыс./мкл, нейтрофильным лейкоцитозом 14 тыс./мкл (табл. 1). Клинически отмечалась слабость, субфебрильная лихорадка, кожный геморрагический синдром (рис. 1).

С 27.09.2023 г. переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где наблюдалась в течение недели с диагнозом «Сепсис. ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Острое повреждение почек».

В дальнейшем состояние пациентки ухудшилось. Усилился геморрагический синдром, количество тромбоцитов уменьшилось до 13 тыс./мкл, прогрессировала острая почечная недостаточность, креатинин достиг 415 мкмоль/л. Лактатдегидрогеназа увеличилась со 180 до 3459 Ед/л. Проводились трансфузии свежзамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и эритроцитной взвеси. Для дальнейшего лечения 02.10.2023 г. пациентка переведена во Владивостокскую клиническую больницу № 1 (ВКБ № 1).

На этапе приемного отделения ВКБ № 1 02.10.2023 пациентка в легком оглушении (14 баллов по шкале комы Глазго). Имелись петехии на верхних конечностях, обширная гематома на спине с переходом на живот (рис. 2). Нормотермия.

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, признаки острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в теменной доле слева, объемом плотной части гематомы при компьютерном расчете до 2,0 мл (рис. 3).



Рис. 1. Кожный геморрагический синдром в дебюте.



Рис. 2. Гематома на спине с переходом на живот.

КТ органов грудной клетки: выраженное снижение пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы (дифференциальный диагноз – отек легких, интерстициальная пневмония, диффузное альвеолярное кровоизлияние) на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 4). Госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В гемограмме от 02.10.2023 г. (капиллярная кровь): Hb 83 г/л, тромбоциты 37 тыс./мкл, лейкоциты 14 тыс./мкл, эхиноциты 60–70%, бластные клетки 3%. В биохимическом анализе крови от 03.10.2023 г.: прокальцитонин 2 нг/мл, мочевая кислота 587 ммоль/л, в коагулограмме от 03.10.2023 г.: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) 30 с, МНО (международное нормализованное отношение) 1,28, фибриноген 0,86 г/л. Проба Кумбса не выполнялась. Динамика других лабораторных показателей представлена в таблице.

В связи с тромбоцитопенией, гемолитической анемией, поражением почек проводился диагностический поиск. Были исключены антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка (антитела к кардиолипину, к гликопротеидам, волчаночный антиген, ANA-3 profile, ANCA-антитела, LE-клетки

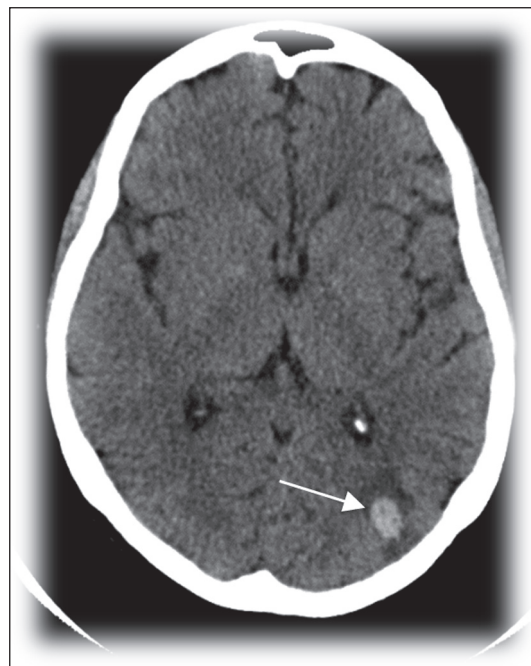


Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга 02.10.2023.

отрицательные). Размеры селезенки и печени в норме по УЗИ (12.10.2023 г.). При исследовании мочи обнаружен белок Бенс-Джонса (04.10.2023 г.) однократно. Пункция костного мозга не выполнялась. Учитывая наличие анемии, тромбоцитопении, повышение уровня лактатдегидрогеназы, острого повреждения почек 2-й стадии по AKIN, класс I по RIFLE, предположен диагноз тромботической микроангиопатии. В отделение интенсивной терапии и реанимации 03.10.2023 инициирован высокообъемный терапевтический плазмообмен, проведено 2 процедуры по 1–1,5 объема циркулирующей плазмы.

04.10.2023 была консультирована гематологом: рекомендовано обследование активности ADAMTS13, продолжение плазмообмена, пульс-терапия дексаметазоном, а также исключение атипичного гемолитико-уремического синдрома, острого лейкоза, сепсиса. Проводилась пульс-терапия дексаметазоном 20 мг в сутки (с 06.10.2023 г. по 09.10.2023 г.).

В клиническом анализе крови от 06.10.2023 г.: Hb 79 г/л, тромбоциты 48 тыс./мкл.

Плазма пациентки, взятая до плазмообмена, для определения активности ADAMTS 13 была отправлена в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) гематологии 06.10.2023.

Суммарно проведено 6 процедур терапевтического плазмообмена (03.10.2023 г., далее через сутки). Продолжены трансфузии эритроцитной взвеси (03.10.2023 г., 06.10.2023 г., 07.10.2023 г.), концентрата тромбоцитов (03.10.2023 г., 05.10.2023 г., 07.10.2023 г., 08.10.2023 г., 09.10.2023 г., 10.10.2023 г., 11.10.2023 г.).

В динамике установлен сепсис, ассоциированный с *Enterobacter aerogenes*, явлениями полиорганной недостаточности (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность

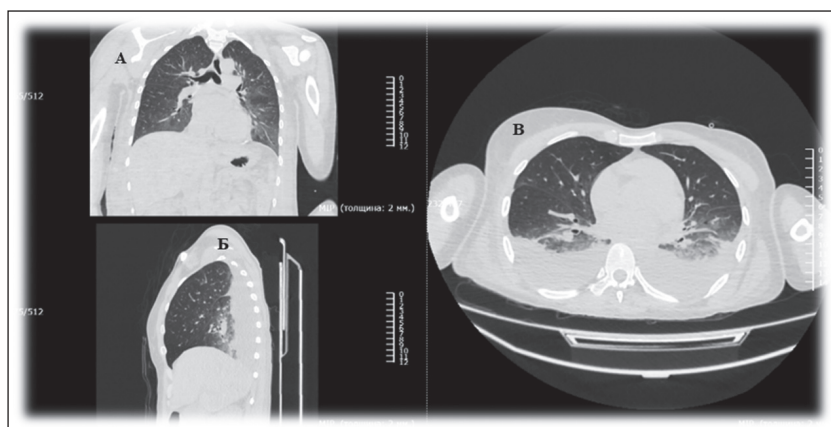


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких 02.10.2023 – признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса. А – фокусы уплотнения по типу матового стекла, Б – уровень жидкости в плевральной полости, В – фокусы уплотнения по типу матового стекла, уровень жидкости в плевральных полостях.

Таблица

Динамика выборочных лабораторных показателей крови					
Показатель / Дата	25.09.23	28.09.23	03.10.23	10.10.23 09.10.23	Референсные значения
Гемоглобин	77	69	82	93	120–140 г/л
Эритроциты	1,96	2,1	2,56	3,16	(2,5–5,5)×10 ¹² /л
Тромбоциты	32	13	21	62	(180–320)×10 ⁹ /л
Лейкоциты	14,33	3,77	10,25	17,63	(4–9)×10 ⁹ /л
Эозинофилы	0	0	0	0,1	0,5–5%
Базофилы	0	0	0	1,2	0–1%
Нейтрофилы	77,9	74,6	71,7	89,3	47–72%
Палочкоядерные нейтрофилы	4	3	7	17	1–5%
Сегментоядерные нейтрофилы	64	60	64	56	47–72%
Лимфоциты	14,3	18	16	13	19–37%
Моноциты	7,8	7,4	12,3	13	6–8%
С-реактивный белок	30,5	–	18,76	76,74	0–5 мг/л
Лактатдегидрогеназа	180	3459	3768,86	1539,51	0–249 МЕ/л
Аспаратаминотрансфераза	447	73	48,65	37,95	0–31 Ед/л
Аланинаминотрансфераза	55,5	23	6,82	8,24	0–34 Ед/л
Креатинин	120,4	315	583	517	44–80 ммоль/л
Мочевина	13,75	23,3	74,32	20,98	2,8–7,2 ммоль/л

2-й степени). По данным контрольной КТ органов грудной клетки от 11.10.2023 – признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 5).

Проводилась антимикробная терапия (цефтриаксоном с 02.10.2023 г. по 11.10.2023 г., моксифлоксацином с 06.10.2023 г. по 11.10.2023 г., имипенемом/циластатином с 12.10.2023 г., амикацином с 12.10.2023 г., вориконазолом с 17.10.2023 г.), а также, антигипертензивная терапия (нифедипин), антисекреторная и прокинетическая терапия (омепразол, панкреатин, метоклопрамид), гемостатическая терапия (дицинон).

Проводились сеансы продленной заместительной почечной терапии в режиме гемодиализа с регионарной антикоагуляцией цитратом (CVVHDF) 4 сеанса по 4 дня (05.10.2023 – 08.10.2023 гг., 10.10.2023 – 13.10.2023 гг.). Собственный диурез был восстановлен. В гемограмме сохранялась анемия средней степени, прирост уровня тромбоцитов до 40–50 г/л. 11.10.2023 г. получен результат ADAMTS13 – выявлена сниженная активность ADAMTS13 – 5,5%, выявлен ингибитор 2,5 BU.

Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ гематологии. ТТП подтверждена на основании низкой активности ADAMTS13. Учитывая нехарактерную клиническую картину для ТТП (развитие диализ-зависимой острой почечной недостаточности и геморрагический инсульт), рекомендовано дополнительное обследование. Рекомендовано продолжение плазмообмена, препараты глюкокортикостероидов, согласован перевод в НМИЦ гематологии.

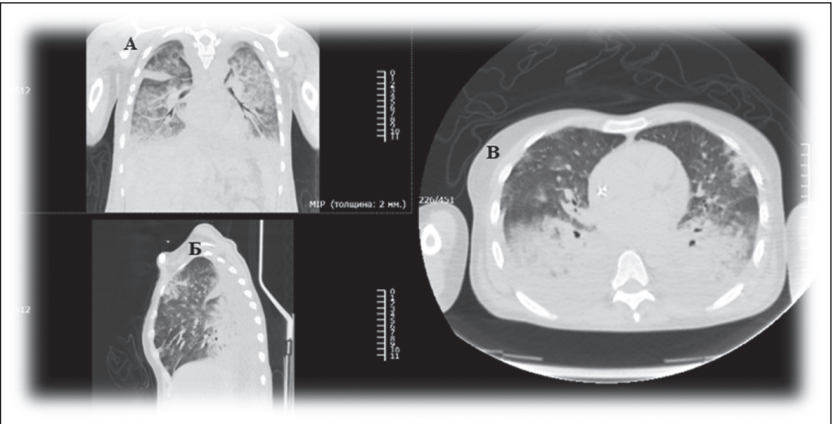


Рис. 5. МСКТ-признаки выраженного снижения пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса. А – фокусы уплотнения по типу матового стекла, Б – уровень жидкости в плевральной полости, В – фокусы уплотнения по типу матового стекла со сливанием в консолидацию, уровень жидкости в плевральных полостях.

Учитывая относительно стабильное состояние пациентки, принято решение о транспортировке, которая осуществлялась в условиях авиаперелета с поддерживающей кислородной терапией, коррекцией жизненных функций в сопровождении двух врачей-реаниматологов ВКБ №1. Осложнений в процессе полета не было. Через 11 часов пациентка доставлена в федеральный Центр.

Заключение

Болезнь Мошковица – ургентная ситуация, требующая экстренной диагностики и незамедлительной терапии. На первом этапе, до подтверждения диагноза, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с терапией глюкокортикостероидами

и адекватной сопроводительной терапией, слаженная междисциплинарная работа позволяют предотвратить неблагоприятный исход.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАК, АВТ, ВАН, ЕЮШ

Сбор и обработка материала – ПАК, МЭС, НСК, АВЧ, АВТ

Написание текста – ПАК, МЭС, НСК, АВТ, АВЧ

Редактирование – ВАН, ЕЮШ

Литература / References

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66. doi: 10.1056/NEJMra1312353
2. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):41–9. [Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SY, Fedorova S.Yu., Drokov M.Yu., Yatsyk G.A. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(1):41–9 (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49
3. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med*. 1952;13(5):567–9. doi: 10.1016/0002-9343(52)90022-3
4. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 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
5. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимовский А.В., Ковригина А.М., Двирный В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–34. [Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Grzhimolovsky AV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN, Bessmertny DK, Fidarova ZT, Melikyan AL. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura – difficulties and diagnostic errors. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(3):317–34 (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334
6. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A., French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. 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
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2000;96(4):1223–9.
8. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). *Редкие гематологические болезни и синдромы*. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина. 2011;32–51. [Filatov LB. Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz syndrome). In: M.A. Volkova (Ed.). *Rare hematological diseases and syndromes*. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011;32–51 (In Russ.)].