УДК 616.155.294-07-08-036.82

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНОЙ С БОЛЕЗНЬЮ МОШКОВИЦА

Кузнецова Е.Ю. [1], Соколова-Попова Т.А. [1], Ольховик Т.И. [2], Михалев М.А. [2], Бахтина В.И.[3], Кузнецова-Подзолкова Е.П.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: office@krascnil.ru;
[2]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru;
[3] КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Красноярск, e-mail: kkb@medgorod.ru

В работе сообщается о результатах постановки диагноза, наблюдения за пациентом и течения редкого агрессивного заболевания: болезни Мошковица. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – тяжелое, сложное в диагностике, редкое заболевание. В статье описаны первоначальные признаки болезни, когда сложность заключалась в дифференциации диагноза. Наличие пентады: прогрессирующая тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, неврологические и психические нарушения в виде прогрессирующей энцефалопатии с развитием делирия, поражение почек, субфебрилитет – позволило заподозрить болезнь Мошковица. Оперативное определение низкого уровня металлопротеиназы и выявление ингибиторных антител против ADAMATS13 подтвердили диагноз. Пациентке своевременно начато патогномоничное лечение: переливание свежезамороженной плазмы, индивидуально подобранной взвеси отмытых эритроцитов, применение препаратов глюкокортикоидного ряда, антикоагулянтов. Отмечался положительный мониторинг состояния крови: повысилось количество тромбоцитов, снизился уровень ретикулоцитов, улучшились реалогические свойства крови. В связи с тяжестью заболевания пациентке проведено 6 процедур плазмообмена, также она получила 6 инфузий ритуксимаба. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии, с полным регрессом клинической картины болезни. Находится под наблюдением гематолога. Регулярная поддерживающая терапия циклоспорином позволяет женщине иметь безрецидивное течение заболевания.

Ключевые слова: болезнь Мошковица, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, плазмообмен, ритуксимаб.

A CLINICAL CASE OF TIMELY DIAGNOSIS AND SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH DISEASE MOSCOVICI

Kuznetsova E.Yu.[1], Sokolova-Popova T.A.[1], Olkhovyk T.I. [2], Mikhalev M.A.[2], Bakhtina V.I.[3], Kuznetsova-Podzolkova E.P.[1]

[1]Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: *office@krascnil.ru;*
[2]Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital No. 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru;
3Krasnoyarsk regional clinical hospital No.1, Krasnoyarsk, e-mail: kkb@medgorod.ru

The paper reports on the results of diagnosis, monitoring of the patient and the course of a rare aggressive disease: disease Moscovici. Thrombotic thrombocytopenic purpura is a severe, difficult to diagnose, rare disease. The article tells about the initial signs of the disease, when the difficulty was to differentiate the diagnosis. The presence of pentad: progressive thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurological and mental disorders in the form of progressive encephalopathy with the development of delirium, kidney damage, subfebrilitet, this allowed us to suspect the disease Moscovici. Rapid detection of low metalloproteinase levels and detection of inhibitory antibodies against ADAMATS13 confirmed the diagnosis. The patient was promptly started pathognomonic treatment: transfusion of freshly frozen plasma, individually selected suspensions of washed red blood cells, glucocorticoid preparations, anticoagulants. There was a positive monitoring of the blood condition: the number of platelets increased, the level of reticulocytes decreased, and the blood's rheological properties improved. Due to the severity of the disease, the patient underwent 6 plasma exchange procedures, and she also received 6 infusions of Rituximab. The patient was discharged for outpatient treatment in a satisfactory condition, with complete regression of the clinical picture of the disease. It is under the supervision of a hematologist. Regular maintenance therapy with Cyclosporine allows the patient to have a relapse-free course of the disease.

Keywords: disease Moscovici, thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, Rituximab.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, болезнь Мошковица) – тяжелое, сложное в диагностическом плане, редкое заболевание. Частота ТТП ежегодно в Европе составляет от 1,5 до 6,0 случаев на 1 миллион и в основном затрагивает молодых и здоровых взрослых людей в возрасте в среднем 40 лет, при этом большинство заболеваний были впервые диагностированными случаями. Соотношение впервые диагностируемых случаев к рецидивирующему варианту находится примерно в соотношении 2:1 [1]. Сведений о частоте заболевания в России нет. В литературе встречаются только единичные случаи описания этого заболевания [2], в том числе данные наблюдений за беременными с ТТП и новорожденными в педиатрической практике [3, 4].

Описаны случаи развития ТТП в различном возрасте, чаще заболевание наблюдается у женщин [5].

В последние десятилетия установлено, что в основе патогенеза ТТП лежит дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 (главным образом вызванный активностью антител к анти-ADAMTS-13) [6], который расщепляет мультимер фактора Виллебранда, а значит, приводит к образованию тромбоцитарных тромбов в микрососудах большинства внутренних органов. В основном поражаются головной мозг, почки, сердце и легкие. Норма ADAMTS-13: активность 50–178%, величина этого показателя менее 5% специфична для ТТП. Врожденный ТТП обусловлен мутациями в гене ADAMTS-13, в то время как приобретенный ТТП обусловлен выработкой аутоантитела против ADAMTS-13. В обоих случаях существует серьезный дефицит ADAMTS-13. Однако наличие ADAMTS-13 активности не исключает ТТП. Диагностические критерии ТТП основаны на клинических особенностях неврологической и почечной дисфункции наряду с анемией и тромбоцитопенией, низкой ADAMTS-13 активностью и наличием необычно большого показателя фактора Виллебранда.

Заболевание протекает остро, крайне агрессивно, может возникать после инфекции, иммунизации и при беременности, после трансплантации костного мозга, в сочетании с системным васкулитом и некоторыми лекарственными средствами. Известны и идиопатические случаи ТТП.

Наблюдался большой разброс в тяжести врожденного ТТП: от неонатальной смертности до безболезненных интервалов в несколько лет. Острые эпизоды лечат инфузиями плазмы крови, примерно половина всех пациентов испытывают частые эпизоды и требуют профилактических инфузий, чтобы избежать повреждения органов. Риск возникновения эпизодов наиболее высок у новорожденных, во время беременности и в связи с инфекциями. При отсутствии адекватного, оперативно назначенного лечения (в первые часы возникновения) летальность составляет 90–100% [5].

В клинике ТТП существуют характерные проявления: тяжелая тромбоцитопения,

связанная с усиленным потреблением тромбоцитов, геморрагический синдром; неиммунная гемолитическая анемия с отрицательной прямой пробой Кумбса, шистоцитозом, повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ); неврологические нарушения: головные боли, психические нарушения, нарушение сознания вплоть до комы, судороги; поражение почек: микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина, цилиндрурия, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, лихорадка. Но специфические клинические симптомы болезни Мошковица отсутствуют, этим объясняется сложность диагностики этого заболевания [5].

Цель исследования: дать описание чрезвычайно редкой, с отрицательной клинической картиной болезни Мошковица, протекающей с неизбежно фатальным исходом вследствие стертой картины начала заболевания и трудной своевременной диагностики и соответственно запоздалого неэффективного лечения. В случае быстрой диагностики и своевременно назначенного лечения исход болезни может быть благоприятным.

Материал и методы исследования

Приводим клинический случай диагностики и успешного лечения больной с болезнью Мошковица.

Больная Г, 1974 г.р. (44 года). С 22.04.2018 по 27.04.2018 гг. находилась на обследовании и лечении в неврологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 (ККБ1), куда была доставлена бригадой скорой помощи с транзиторной ишемической атакой в бассейне средней мозговой артерии от 22.04.2018 г. с гемигиперестезией слева. При обследовании в гемограмме нормохромная анемия: гемоглобин 78 г/л, эритроциты 2,53 х 10^{12} /л, тромбоциты 29,0 х 10^{9} /л. В миелограмме: нормобластический тип кроветворения с небольшим количеством мегалобластов, эритроидный росток расширен. Мегакариоциты в мазке 18 на 100 в поле зрения. Гранулоцитарный – сужен. Осмотрена гематологом. Заключение: данных за онкогематологическое заболевание нет. Пациентка была выписана с положительной динамикой: неврологическая симптоматика регрессировала. Рекомендовано обратиться к гематологу по месту жительства. Пациентка амбулаторно получала витамин B_{12} в терапевтической дозе. 9.05.2018 г. женщина новь доставлена в приемный покой ККБ с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), но диагноз ОНМК был снят, определена соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Больная отправлена на амбулаторное лечение.

17.05.2018 г. в связи с ухудшением состояния: нарастание анемического синдрома, повышение температуры до 37,6^{o}С, нарастание тромбоцитопении без геморрагического синдрома – больная была направлена в терапевтическое отделение КМКБ № 7 для дообследования и лечения с диагнозом: Анемия средней тяжести, тромбоцитопения.

При поступлении в стационар в гемограмме определялись: гемоглобин 86 г/л, эритроциты 2,53 х 10^{12} /л, тромбоциты 24,0 х 10^{9} /л, лейкоциты 5,33 × 10^{9} /л, макроцитоз, пойкилоцитоз. Кроме того, в гемограмме ретикулоцитоз до 154 промилле, расцененный как ретикулоцитарный криз на фоне лечения витамином B_{12}. В дальнейшем в анализах крови: гемоглобин 70–57–51–95 г/л, эритроциты 2,06–1,67–1,41–2,84 х 10^{12} /л, ретикулоциты в пределах 160–250 промилле, единичные шизоциты, тромбоциты 12–11–5–42,0 х 10^{9} /л, лейкоциты 5,33–5,03–5,04–7,75–5,47 х 10^{9} /л, СОЭ 22–25–56 мм/час.

В биохимическом анализе крови отмечается резкое повышение ЛДГ 1075 ед/л (норма до 247 ед/л). Биохимические показатели обмена железа, печеночные пробы и другие показатели, в том числе мочевина (5,6 ммоль/л) и креатинин (91 мкмоль/л) в пределах нормы. Показатели гемостаза также в пределах нормы.

Пробы Кумбса прямая и непрямая отрицательные (трижды).

Анализы крови на ВИЧ, RW отрицательные, антитела к вирусу гепатита В и С не выявлены.

Общий анализ мочи: уд. вес 1006, белок 0,62 , глюкоза отр., эпит. плоск. – 2–3 в поле зрения, лейкоциты 3–5 в поле зрения, оксалаты++, эритроциты 10–12 в поле зрения.

В миелограмме: костномозговой показатель клеточный. Тип кроветворения преимущественно нормобластический с небольшим процентом мегалобластов. Белый росток угнетен. Красный росток раздражен, нормобластов 64%, мегалобластов 9%. Единичные 2-ядерные нормобласты. Метастазы не обнаружены.

Группа крови 0(I) D отрицат., C отрицат., c положит, E отрицат., e положит.

На ФГС: эрозивный антральный гастрит.

КТ головного мозга: признаки внутричерепной гипертензии.

МРТ головного мозга: МР картина варианта развития интракраниальных артерий головного мозга – замкнутый виллизиев круг. Гипоплазия правой позвоночной артерии.

ЭКГ без патологии.

Пациенту в терапевтическом отделении продолжено было лечение витамином B_{12} по 1000 мкг в сутки. Параллельно по поводу преходящей неврологической симптоматики (транзиторные онемения конечностей, периодическое снижение слуха, панические атаки) наблюдалась неврологом, диагностирован симптоматический невроз с соматоформной дисфункцией.

Несмотря на проводимое лечение витамином B_{12}, состояние не улучшалось, нарастали анемия (гемоглобин 51 г/л, эритроциты 1,41 х 10^{12} /л), тромбоциты 5,0 х 10^{9} /л, увеличился ретикулоцитоз до 250 промилле. Пробы Кумбса прямая, непрямая повторно отрицательные. Печеночные пробы в норме. Значение ЛДГ оставалось резко повышенным (1970 ед/л).

Проведено иммунофенотипическое исследование на ПНГ – данных за пароксизмальную ночную гемоглобинурию не найдено.

Кроме того, все это время больная была под наблюдением гематолога.

Проводилась дифференциальная диагностика между синдромом Эванса–Фишера (аутоиммунная тромбоцитопения в сочетании с аутоиммунной гемолитической анемией) и такой редкой патологией, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица).

В связи с нарастающей психоневрологической симптоматикой (делирий) осмотрена психиатром: органической патологии ЦНС не выявлено. 5.06.2018 г. в связи с клинико-гематологическим ухудшением: нарастающей анемией и тромбоцитопенией, а также нарастающей психоневрологической симптоматикой – пациентка была переведена в реанимационное отделение.

Наличие пентады: прогрессирующая тромбоцитопения, МАГА (микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия), неврологические и психические нарушения в виде прогрессирующей энцефалопатии с развитием делирия, поражение почек (протеинурия, эритроцитурия), субфебрилитет позволило заподозрить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Мошковица) [5].

Для подтверждения болезни Мошковица 08.06.2018 г. плазма крови пациентки была направлена в Москву для определения фермента ADAMATS 13 (металлопротеиназы)**,** активность которой оказалась низкой и составила 5%, также были выявлены ингибиторные антитела против ADAMATS13 с активностью 8 единиц Бетезды [4, 6]. Эти анализы позволили подтвердить диагноз: Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) тяжелой степени.

В связи с невозможностью проведения плазмообмена в условиях КМКБ № 7 пациентке было начато переливание свежезамороженной плазмы по 1,5–2,5 л в сутки в течение 6 дней, дексаметазон 40 мг в сутки в вену капельно, с целью купирования глубокой анемии однократно перелиты отмытые индивидуально подобранные эритроциты, проводилась антикоагулянтная терапия. Состояние пациентки несколько улучшилось: уменьшился анемический синдром, температура нормализовалась, несколько увеличилось число тромбоцитов, снизился ретикулоцитоз, улучшились показатели гемостаза (D димеры снизились в 3,5 раза). Но состояние оставалось тяжелым, нарастали явления энцефалопатии с психоневрологической симптоматикой (панические атаки, делирий).

Для дальнейшей терапии и проведения плазмообмена пациентка переведена в Краевую клиническую больницу № 1.

В ОРИТ Краевой клинической больницы пациентка находилась с 14.06.2018 г. по

29.06.2018 г. При поступлении состояние больной тяжелое, обусловлено выраженным синдромом интоксикации с проявлением энцефалопатии, делирия. В гемограмме: гемоглобин 91 г/л, Тр 26,0 х 10^9 /л, шизоциты единичные, ЛДГ 618 ед/л.

За время нахождения в ККБ1 было выполнено 3 процедуры плазмообмена. Процедуры проводились на аппарате «Мультифильтрат». Гемофильтр PLASMAFLUX PSu 2S.

Подключение экстракорпорального контура через двухпросветный высокопоточный катетер, установленный в V.J.I.D.

Скорость потока крови 100 мл/мин. Скорость плазмозамещения 15 мл/мин. Объем плазмозамещения 3000 мл. Антикоагуляция гепариновая Болюс гепарина 2000 ед. Продленная антикоагуляция гепарином минимум 1000 ед/час, максимум 1500 ед/час.

Кроме того, пациентке проведены 3 инфузии ритуксимаба по 700 мг в сутки, заместительная терапия эритроцитарной взвесью № 1, глюкокортикостероидная терапия дексаметазоном 40 мг в сутки ежедневно.

После выписки больная амбулаторно получала терапию мегагексаном 25 мг в сутки.

08.07.2018 г. пациентка вновь предъявила жалобы на резкую слабость, головокружение. Больная вызвала машину скорой медицинской помощи и была доставлена в приемное отделение Краевой клинической больницы № 1, госпитализирована в отделение гематологии. Находилась в отделении 25 дней.

При поступлении в ККБ1 в анализе крови гемоглобин 137 г/л, эритроциты 4,41 х 10^{12} /л, ретикулоциты 2,22% (норма до 1,2%), тромбоциты 143,0 х 10^9 /л, лейкоциты 6,84 х 10^9 /л, СОЭ 72 мм/час, ЛДГ 302 ед/л, остальные показатели в пределах нормы, в анализе мочи легкая протеинурия – 0,086 г/л. Показатели гемостаза в норме.

Больная также была осмотрена гинекологом, был диагностирован гнойный вульвовагинит. Назначено лечение: таб. метронидазол по 0,25 3 раза в день внутрь 7 дней, санация водным раствором хлоргексидина 20%, свечи гексикон (хлоргексидиновые) № 10 во влагалище 2 раза в день.

За время нахождения в ККБ1 вновь были выполнены 3 процедуры плазмообмена, 3 инфузии ритуксимаба по 700 мг в сутки, проведена глюкокортикостероидная терапия преднизолоном 90–60 мг в сутки. Заместительная терапия не проводилась.

В динамике состояние значительно улучшилось, слабость незначительная, неврологической симптоматики нет, температура тела в норме. Явления воспаления слизистой половых органов практически купированы.

В периферической крови гемоглобин 139 г/л, эритроциты 4,59 х 10^{12} /л, тромбоциты 163,0 х 10^9 /л, лейкоциты 7,87 х 10^9 /л, шизоциты не выявлены, ЛДГ 297 ед/л, в анализе мочи

белок отсутствует.

При выписке пациентке рекомендован прием циклоспорина 200 мг/сутки.

С июля 2018 г. начато лечение циклоспорином 200 мг в сутки с последующим снижением дозы до 100 мг в сутки. В настоящее время больная наблюдается у гематолога амбулаторно. При периодическом наблюдении предъявляет жалобы на умеренную общую слабость, головокружения. В контрольных анализах крови отмечаются нормальные показатели: гемоглобин 129 г/л, эритроциты 5,0 х 10^{12} /л, ретикулоциты 1,0%, лейкоциты 4,6 х 10^{9} /л, тромбоциты 269,0 х 10^{9} /л, лейкоцитарная формула в норме, СОЭ 20 мм/час, ЛДГ, мочевина, креатинин, печеночные пробы в биохимическом анализе крови находятся в нормальном интервале.

Заключение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) – редкое, тяжелое, сложное в диагностическом плане заболевание. Специфические клинические симптомы болезни Мошковица отсутствуют, этим объясняется сложность диагностики. Протекает заболевание остро и крайне агрессивно. Без своевременно назначенного лечения летальность составляет 90–100%. Чаще диагноз выставляется на аутопсии. Представленный клинический случай подтверждает сложность диагностики этого заболевания, а также показывает, что благодаря ранней диагностике и своевременно назначенному лечению в виде массивного переливания свежезамороженной плазмы по 1,5–2,5 л в сутки в течение 6 дней, глюкокортикостероидной терапии удалось улучшить состояние больной, что дало возможность для дальнейшего лечения пациентки курсами плазмообмена (6 курсов), ритуксимабом (6 инфузий), что привело практически к выздоровлению пациентки. Поддерживающая терапия циклоспорином в дозе 100 мг в сутки с течение года оказывает благоприятное воздействие и, более вероятно, обусловливает безрецидивное течение этого грозного заболевания.

Список литературы

1. Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schönermarck U, Feldkamp T, Nitschke M, Westhoff TH, Seibert FS, Woitas R, Sousa R, Wolf M, Walzer S, Schwander B. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. Orphanet J Rare Dis. 2019. Nov vol. 15. No.14(1). P.260. DOI: 10.1186/s13023-019-1240-0.

2. Бадосова Т.В., Романова Т.А., Чернявская Е.К. Редкое клиническое наблюдение тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больной 16 лет // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). вып. 35. С.188-194.

3. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судаков А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение // Клиническая онкогематология. 2014. №7(4). С. 587–598.

4. Фроленко А.Л., Афанасьева Е.И., Резник Н.В., Каган М.Ю. Случай врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры, диагностированный с помощью определения активности ADAMTS13 // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Том V. № 2 (18). С.24-29.

5. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) // Редкие гематологические болезни и синдромы / Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая Медицина, 2011. С. 32–51.

6. Stratmann J, Ward JN, Miesbach W. Evaluation of a rapid turn-over, fully-automated ADAMTS13 activity assay: a method comparison study. J. Thromb Thrombolysis. 2020. Mar 26. DOI: 10.1007/s11239-020-02086-8.