

# Тромботическая микроангиопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов

Обзор литературы и клиническое наблюдение

**М.М. Гаджикулиева<sup>1</sup>, Е.В. Захарова<sup>1,2</sup>, Г.В. Волгина<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, корп. 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

## Thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients

Review of literature and case report

**M.M. Gadzhikulieva<sup>1</sup>, E.V. Zakharova<sup>1,2</sup>, G.V. Volgina<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., building 1, Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>2</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5 2<sup>nd</sup> Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No 52, 3 Pechotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-инфекция, тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

### Резюме

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинико-морфологический синдром, возникающий при ряде заболеваний с различным патогенезом, и характеризующийся окклюзивным поражением сосудов микроциркуляторного русла, тромбоцитопенией, микроангиопатическим гемолизом и ишемическими органными повреждениями. В настоящее время выделяют две первичные формы ТМА – тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС). Многочисленные вторичные формы ТМА могут быть ассоциированы с беременностью, трансплантацией, инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, лекарственной терапией и рядом других заболеваний или состояний.

Ключевым звеном патогенеза ТТП является снижение активности металлопротеазы ADAMTS-13, клинически классическая триада ТТП представляет сочетание микроангиопатического гемолиза, тяжелой тромбоцитопении и поражения ЦНС. ТТП подразделяют на врожденную и иммуноопосредованную, которая, в свою очередь, подразделяется на первичную, при которой невозможно установить причину или состояние, запустившее продукцию антител, и вторичную, ассоциированную с другими заболеваниями или факторами. К ним относятся аутоиммунные заболевания, лекарственные препараты, беременность, злокачественные новообразования и инфекции.

Развитие ТМА при ВИЧ-инфекции было впервые описано в 1984 году, с этого времени опубликовано значительное число наблюдений, и, хотя ТМА является достаточно редким осложнением ВИЧ-инфекции, на сегодняшний день существование ассоциации между этими состояниями не вызывает сомнений. Повреждение эндотелия, которое, по-видимому, является причиной активации тромбоцитов и тромбозов микроциркуляторного русла, при ВИЧ-инфекции может быть опосредовано прямой инвазией вируса в эндотелиальные клетки или эффектом цитокинов, либо действием

*Адрес для переписки:* Захарова Елена Викторовна

*e-mail:* helena.zakharova@gmail.com

*Corresponding author:* Elena Zakharova

*e-mail:* helena.zakharova@gmail.com

связанных с ВИЧ белков. По имеющимся данным ВИЧ-инфекция увеличивает риск развития ТТП в 15-40 раз по сравнению с общей популяцией, особенно у лиц с поздними стадиями заболевания, а частота ВИЧ-ассоциированного ГУС даже превышает частоту ТТП. Независимо от формы ТМА, развитие этого осложнения у ВИЧ-инфицированных лиц ассоциировано почти с 6-кратным увеличением летальности. И, хотя у большинства пациентов с ВИЧ-ассоциированной ТМА имеется тяжелая стадия ВИЧ-инфекции, в 28% случаев именно ТМА может оказаться первым проявлением болезни.

Мы представляем клиническое наблюдение пациента с иммуноопосредованной ТТП, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Особенность представленного случая состоит в том, что диагноз ТТП был установлен при жизни и подтвержден посмертно, а диагноз ВИЧ-инфекции – установлен лишь посмертно.

### *Abstract*

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a syndrome representing a broad range of diseases and conditions, and characterized by microvasculature occlusion, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and ischemic organ damage. Currently, classification distinguishes two primary forms of TMA – thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic-uremic syndrome (HUS). Various secondary TMA forms are associated with pregnancy, organ transplantation, infections, autoimmune diseases, malignancies, drug exposure, and other conditions.

The key feature of TTP pathogenesis is decreased activity of ADAMTS-13 metalloprotease, the classical clinical presentation is a triad of microangiopathic hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, and central nervous system damage. TTP may be innate or immune-mediated; the latter may be idiopathic or associated with underlying conditions, again like autoimmune diseases, drugs, pregnancy, malignancies, and infections.

TMA associated with HIV-infection was described in 1984, and since that time, many cases and case series had been reported. Even though TMA is a relatively rare complication of HIV-infection, nowadays association between these conditions is well established. Endothelial damage, which is now considered a primary cause of platelet activation and microvasculature thrombosis, in HIV-infection may be a consequence of the direct viral invasion, or indirectly associated with cytokines and HIV-related proteins. HIV poses a risk of TTP 15-40 times higher compared to the non-infected persons, and the incidence of HIV-associated HUS is even higher. However, regardless of its form, TMA in HIV-infected patients known to be associated with 6-fold increased mortality. Although the majority of patients with HIV-associated TMA present with late stages of severe HIV-infection, in 28% of cases TMA turns to be the first presentation of the disease.

We present here a case of immune-mediated TTP, associated with HIV-infection. In this particular case diagnosis of TTP was established on a clinical basis, however, its confirmation by almost zero ADAMTS-13 activity arrived post-mortem, while HIV-infection was discovered post-mortem only and confirmed by immune blotting.

**Key words:** *human immunodeficiency virus (HIV), HIV-infection, thrombotic microangiopathy (TMA), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)*

### **Введение**

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинико-морфологический синдром, возникающий при ряде заболеваний, протекающих с окклюзивным поражением сосудов микроциркуляторного русла. Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и органными нарушениями, а морфологически – характерной картиной повреждения эндотелия и тромбозов мелких сосудов пораженных органов [1, 2]. За последние десятилетия представления о природе этой патологии претерпели значительные изменения, в соответствии с которыми менялась и классификация ТМА.

Изначально выделялись два основных ее клинических варианта – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) с преимущественным поражением ЦНС и гемолитико-уремический синдром (ГУС) с преобладанием поражения почек [3]

и обсуждалась единая природа этих двух состояний. В последующем, по мере углубленного изучения патогенеза ТМА, термин ТТП был оставлен за заболеванием, обусловленным функциональной несостоятельностью протеазы ADAMTS-13, следствием которой является нарушение деградации сверхкрупных мультимеров фактора Фон Виллебранда и образование тромбоцитарных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. В рамках ГУС были выделены 2 формы – типичный или ГУС, ассоциированный с шига-токсином, и атипичный ГУС (аГУС), в развитии которого ключевую роль играет неконтролируемая активация системы комплемента по альтернативному пути [4, 5]. В последующем были описаны

и другие варианты ТМА, в частности, связанные с дефицитом кобаламина С и с мутацией гена диацилглицеролкиназы  $\epsilon$ , а также множество вторичных форм, ассоциированных с различными заболеваниями и состояниями, либо приемом лекарственных препаратов, что заставило пересмотреть подходы к классификации этих состояний [6].

На сегодняшний день выделяют две первичные формы ТМА – ТТП и ГУС, которые могут быть врожденными и приобретенными. Многочисленные вторичные формы ТМА могут быть ассоциированы с беременностью, трансплантацией, инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, лекарственной терапией и рядом других заболеваний или состояний [7]. Согласно консенсусу по стандартизации терминологии ТТП выделяют врожденную (синдром Upshaw-Schulman) ТТП, обусловленную мутацией гена ADAMTS-13, и иммуноопосредованную ТТП, связанную с продукцией антител к ADAMTS-13. Иммуноопосредованная ТТП, в свою очередь, подразделяется на первичную, при которой невозможно установить причину или состояние, запустившее продукцию антител, и вторичную, ассоциированную с другими заболеваниями или факторами. К ним относятся аутоиммунные заболевания (СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит), лекарственные препараты, беременность, злокачественные новообразования и инфекции [8]. ГУС, в свою очередь, подразделяют на типичный ГУС, ассоциированный шига (STEC)- и веротоксин (VTEC)- продуцирующими бактериями (энтерогеморрагической *E. coli* штамм O 157: H7 и другими штаммами, а также *Shigella dysenteriae* I типа) и ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейрамидазу; и аГУС. ТТП диагностируют при снижении активности ADAMTS-13 <10%, тогда как аГУС по сути является диагнозом исключения, который может быть поставлен лишь после того, как диагноз ТТП, типичного ГУС и все возможные причины вторичной ТМА отвергнуты [9-11].

Выделение первичных и вторичных форм ТМА представляется оправданным в первую очередь для обоснования терапевтической тактики, которая в случаях вторичной ТМА должна включать в первую очередь лечение основного заболевания, а также патогенетическую терапию самой ТМА. Это тем более важно, что по данным ряда исследований в большинстве случаев ТМА представлена именно вторичными формами. Так, например, в работе Bayer G. и соавт, среди 564 пациентов с ТМА первичные формы – ТТП и аГУС – были выявлены с одинаковой частотой и составляли лишь по 6% случаев. Наиболее же частыми причинами вторичной ТМА оказались беременность (35%), инфекции, за исключением шига-токсин продуцирующей *E. coli* (33%), лекарственные препараты (25%), злокачественные новообразования (19%), трансплантация (15%)

и злокачественная АГ (4%). STEC-ГУС был диагностирован в 6% случаев [12]. По данным Caprioli J. и соавт, столь высокая частота вторичной ТМА, ассоциированной с беременностью, трансплантацией, лекарственными препаратами и инфекцией, объяснялась тем, что при аГУС, связанном с мутацией одного из регуляторных факторов системы комплемента, именно эти состояния выступают в качестве комплемент-активирующих факторов и приводят к манифестации клинических симптомов ТМА [13]. Это предположение подтверждалось результатами генетических исследований, свидетельствовавших о высокой распространенности мутаций факторов, регулирующих активность комплемента у пациентов с некоторыми формами вторичной ТМА. При аГУС, ассоциированном с беременностью и родами, они выявляются в 86% [14], а при посттрансплантационном аГУС – в 30% [15] случаев, тогда как при первичном, в том числе семейном аГУС, мутации выявляются в 46% случаев [16]. Тем не менее, ГУС, ассоциированный с беременностью, длительное время рассматривался исключительно как часть спектра вторичного ГУС. Однако по данным ряда исследований было показано, что ГУС, ассоциированный с беременностью и комплемент-опосредованный аГУС не различаются ни по клиническим проявлениям, ни по исходам в отсутствие специфического лечения, ни по частоте выявления вариантов генов комплемента [17, 18], поэтому в настоящее время принята точка зрения, согласно которой ГУС, ассоциированный с беременностью относят к спектру комплемент-опосредованного аГУС [19].

Вторичная ТМА, ассоциированная с инфекцией, представляет собой гетерогенную группу, ассоциированную с различными бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями. Механизм развития ТМА при инфекциях имеет многофакторную природу. Инфекции могут выступать в качестве комплемент-активирующих факторов у пациентов с наследственной предрасположенностью к нарушению регуляции системы комплемента [7]. При инфекциях может также снижаться активность ADAMTS-13, имеются сообщения, согласно которым тяжелый сепсис, инфекционный эндокардит и вызванный сепсисом ДВС-синдром вызывают значительный дефицит ADAMTS-13 [20-22]. Показано, что повреждение эндотелия приводит к повышенному высвобождению фактора Виллебранда и, соответственно, повышенному потреблению ADAMTS-13. В этом же направлении действуют и бактериальные ферменты, ведущие к протеолизу ADAMTS-13 и/или цитокин-опосредованному ингибированию этой протеазы [20]. Кроме того, внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), хроматиновые волокна (содержащие гистоны и антимикробные белки), высвобождаемые из нейтрофилов во время инфекции или воспаления, могут приводить к тромбозу в связи с их способностью активировать тромбоциты и факторы

свертывания. Повышенные маркеры NET были продемонстрированы в плазме пациентов во время эпизодов острой ТМА. Плазменная ДНК-аза1 необходима для деградации NET и предотвращения тромбоза, и ее недостаток может иметь значение в ряде случаев острых эпизодов ТМА при инфекции [23].

Отдельно выделяется также группа инфекций, таких как ВИЧ и Парвовирус В19, при которых механизм развития ТМА до сих пор не вполне ясен. Предполагается существенный вклад как прямого повреждающего действия ВИЧ на эндотелий, так и непрямого цитопатического эффекта как за счет действия цитокинов, так и через влияние ВИЧ-ассоциированных протеинов, таких как Tat и gp120 [24]. Было высказано предположение, что цитотоксические белки ВИЧ могут вызывать апоптоз эндотелиальных клеток посредством экспрессии апоптотической молекулы Fas (CD95) [25]. Особо обсуждается участие в патогенезе этой патологии присутствие белка p24 ВИЧ-1 в клетках эндотелия у пациентов с ТГП, выработка воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  и их влияние на ретракцию эндотелия, апоптоз эндотелиальных клеток в почке и ингибция протеазы ADAMTS-13, расщепляющей фактор свертывания Виллебранда [9, 26, 27]. Определенный вклад в развитие ТМА при ВИЧ-инфекции могут вносить оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования, часто имеющиеся у этих пациентов и выступающие как дополнительный эндотелиотропный триггер [28-30].

Развитие ТМА при ВИЧ-инфекции было впервые описано в 1984 году Vossia R. и соавт. [31], в последующие годы было опубликовано значительное число наблюдений ТГП либо аГВС у пациентов с приобретенным иммунодефицитом [26, 32-37], и на сегодняшний день существование ассоциации между этими состояниями не вызывает сомнений. ТМА является достаточно редким осложнением ВИЧ-инфекции, частота которого до начала эры антиретровирусной (HAART) терапии (1984-1999) не превышала 2-7% [38], а в начале 2000-х гг. снизилась до 1,4% [39], и по данным регистра США (CHORUS database) составляет лишь 0,3%. Тем не менее, ВИЧ-инфекция увеличивает риск развития ТГП в 15-40 раз по сравнению с общей популяцией [29], а частота ВИЧ-ассоциированного ГВС многократно превышает частоту ТГП (0,069 vs. 0,009 случаев на 100 пациенто-лет) [39]. Независимо от формы ТМА, развитие этого осложнения у ВИЧ-инфицированных ассоциировано почти с 6-кратным увеличением летальности (41,2% vs. 7,4%;  $P < 0,0001$ ), причем у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТМА отмечаются более высокая вирусная нагрузка и более выраженное снижение числа CD4+ лимфоцитов, а также чаще наблюдаются СПИД (82,4% vs. 55,3%;  $p = 0,025$ ), вирусный гепатит С (29,4% vs. 11,3%;

$p = 0,001$ ) и оппортунистические инфекции (17,6% vs. 3,3%;  $p = 0,018$ ) [40].

Клинически ТМА при ВИЧ-инфекции, наряду с микроангиопатическим гемолизом и тромбоцитопенией, может проявляться лихорадкой и различными органными нарушениями с частым вовлечением ЦНС и почек, причем признаки поражения почек могут варьировать от минимального мочевого синдрома до тяжелой, зачастую диализ-потребной почечной недостаточности. Отличительной особенностью ТМА являются трудно-контролируемая ренин-зависимая артериальная гипертензия и прогрессирующее течение с необратимой утратой почечной функции [28, 30-36]. Трудности диагностики ТМА у ВИЧ-инфицированных пациентов во многом обусловлены сходством клинико-лабораторных проявлений ТМА и ВИЧ-инфекции/СПИД. Так частота тромбоцитопении составляет 3-8% у ВИЧ-позитивных до 35-45% при СПИДе [30]. Нередкими проявлениями ВИЧ-инфекции являются лихорадка, анемия, поражение ЦНС и почек. Еще больше затрудняет диагностику присоединение онкологических и инфекционных осложнений, характерных для этого заболевания. С другой стороны, ТМА может развиваться в дебюте ВИЧ-инфекции, и по данным Sutor В.С. и соавт. [35] такая манифестация заболевания отмечалась у 28% пациентов, и в этой ситуации трудности может представлять именно верификация природы ТМА.

Согласно существующим представлениям, у ВИЧ-инфицированных пациентов ТМА должна предполагаться во всех случаях развития тромбоцитопении в сочетании с микроангиопатической гемолитической анемией, поскольку ранняя диагностика ТМА и своевременное начало терапии позволяет значительно улучшить прогноз у этой сложной категории больных [30, 41-45].

**Приводим собственное наблюдение** иммуноопосредованной ТГП у ВИЧ-инфицированного пациента, особенность представленного случая состоит в том, что у диагнозу ТГП был установлен при жизни и подтвержден посмертно, а диагнозу ВИЧ-инфекции – установлен лишь посмертно.

*Пациент М., 1978 г.р., поступил в ГКБ им. С.П. Боткина 03.03.2010 г. переводом из ГКБ г. Москвы.*

*Жалобы и анамнез.* Выяснение жалоб и сбор анамнеза у самого пациента на момент поступления и весь период пребывания в стационаре были невозможны из-за отсутствия речевого контакта, анамнез собран по медицинским документам.

*В декабре 2009 г. после перенесенной «ангины» появились слабость и боли в поясничной области. В январе 2010 г. обращался за медицинской помощью по месту жительства, диагностирована мочекаменная болезнь (сведений о данных обследования и характере лечения нет).*

Ухудшение состояния с 20 февраля 2010 г., когда появились лихорадка до 38°C, головная боль, общее недомогание, нарасла слабость. 27.02.2010 г. была вызвана БСМП, и пациент госпитализирован в ПКБ с направительным диагнозом «ОРВИ, артериальная гипертензия».

При поступлении в ПКБ состояние средней тяжести. В сознании, на вопросы отвечает односложно, часть сообщений амнезирует, очаговой и менингеальной симптоматики нет. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы не изменены. В легких дыхание жесткое, ЧДД 20 в 1 мин. АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Мочевыделение свободное, моча красноватая. Диурез до 4 л/сутки.

Осмотрен неврологом, заключение: энцефалопатия с амнестическим синдромом и спутанностью сознания.

При обследовании выявлены: анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, ускорение СОЭ; относительная плотность мочи 1030, выраженная протеинурия и гематурия; умеренное повышение креатинина и мочевины крови, гипоальбуминемия, незначительная гипербилирубинемия, повышение уровня АДГ; число лейкоцитов периферической крови, электролиты, сывороточное железо, общий белок, холестерин, печеночные ферменты, амилаза, КФК – в норме (Табл. 1).

Лейкоцитарная формула не изменена. ППП 96%. СРБ++, РФ в норме. Возбудители малярии не обнаружены. Маркеры вирусного гепатита В (HBsAg), С (анти-HCV), RW отрицательные, антитела к ВИЧ не обнаружены. Исследования крови на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) дважды, иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, тифо-паратифозную и дизентерийную группу, и реакция Райта-Хеддельсона – отрицательные. Посев крови и посев мочи на флору – нет роста. Люмбальная пункция – ликвор прозрачный, цитоз 7/3, белок 0,5 г/л, глюкоза 3,9 ммоль/л.

УЗИ – гепатоспленомегалия, отечная паренхима почек. ЭКГ – умеренные изменения миокарда. Рентгенография грудной клетки – без патологии.

Лечение: инфузионная терапия, человеческий иммуноглобулин внутривенно (в/в).

После исключения диагнозов менингита и ГЛПС переведен в ГКБ им. С.П. Боткина с направительным диагнозом «Острый гломерулонефрит, анемия, энцефалопатия».

При поступлении в приемное отделение ГКБ им. С.П. Боткина 03.03.2010: в сознании, но продуктивному контакту не доступен, на вопросы не отвечает. Петехиальная сыпь на лице и туловище. Пастозность стоп. В легких ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. ЧДД 22 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 80 в 1 мин., АД 140/80 мм рт.ст. Язык чистый, живот мягкий, печень и селезенка не увеличены.

Осмотрен неврологом: менингеальных знаков нет, лицо симметричное, парезов нет, сухожильные рефлексы и тонус симметричные, патологических стопных знаков нет. Заключение – дисметаболическая энцефалопатия. Рекомендовано выполнение КТ головного мозга *с/о*.

При данном обследовании: анемия и тромбоцитопения без принципиальной динамики, лейкоцитоза нет; умеренная протеинурия и выраженная микрогематурия; незначительное нарастание уровня креатинина, небольшая гипергликемия; остальные биохимические показатели без существенных отклонений от нормы (Табл. 1). Обращает на себя внимание сдвиг лейкоцитарной формулы до метамиелоцитов (метамиелоциты 2%, миелоциты 9%, п/я 12%, с/я 61%, лимфоциты 9%, моноциты 7%).

Рентгенография грудной клетки – легкие без патологии, тень сердца расширена за счет левого желудочка. УЗИ: почки размерами до 120×45 мм, паренхима 14 мм, ЧЛС не расширены. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Печень не изменена, холедох не расширен, желчный пузырь содержит взвесь, стенки не утолщены. Эхо-КТ: патологии не найдено. КТ головного мозга – органических изменений не выявлено.

Осмотрен инфекционистом: характер сыпи в сочетании с лабораторными данными позволяет думать о геморрагическом васкулите.

Осмотрен неврологом повторно: отмечены эпизоды психомоторного возбуждения. В сознании, речевой продукции нет, инструкции не выполняет. Четких менингеальных знаков нет. Взор фиксирует, но за предметами не следит. Глазные щели, зрачки симметричные, четких глазодвигательных нарушений нет, фотореакция сохранена. Создается впечатление о тетрапарезе, более глубоком в левых конечностях. Тонус S<D, сухожильные рефлексы S>D. Симптом Бабинского + с обеих сторон. Подергивания мышц бедер. Заключение: нельзя исключить острый диссеминированный энцефалит, аутоиммунный демиелинизирующий процесс. Рекомендована МРТ головного мозга (не выполнена).

Осмотрен реаниматологом: диагноз не ясен, с учетом тяжести состояния нуждается в дообследовании и лечении в условиях реанимационного отделения. Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с предположительным диагнозом: «Сепсис».

При поступлении в отделение реанимации: состояние тяжелое, температура тела нормальная. Сопор, на вопросы не отвечает. Периферических отеков нет. Петехиальная сыпь на голенях, бедрах, лице, груди. Отек и инфильтрация мягких тканей правой щеки. В легких побочные дыхательные шумы не выслушиваются, дыхание проводится во все отделы. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 87 в 1 мин, АД 125/70 мм рт.ст., ЦВД 120 мм водн.ст. Живот мягкий, не вздут, перистальтика выслушивается. Мочевыделение по катетеру, диурез достаточный.

Лабораторные показатели больного М.  
Patient's M. laboratory findings

Показатель/дата	27.02.10	02.03.10	03.03.10	03.03.10	04.03.10	05.03.10
Нб, г/л	64	61	65	65	58	78
Эритроциты, млн/мкл	2,6	2,1	2,2			
Лейкоциты, тыс./мкл	3,6	4,6	6,7	8,5	8,8	
Тромбоциты, тыс./мкл	46	93	35	16	20	25
СОЭ, мм/час	49	30		50		
Белок в моче, г/л	3,3		0,28		0,3	
Лейкоциты в моче, кл/п.зр.	0-1		20-30		5-10	
Эритроциты в моче, кл/п.зр.	>200		100		>200	
Общий белок, г/л	88		64	73		
Альбумин, г/л	26,5					
Холестерин, ммоль/л	3,6					
Глюкоза, ммоль/л			7,7		11,2	8,1
Креатинин, мкмоль/л	258		272	236	248	308
Мочевина, ммоль/л	18,4			18,5	25,0	28,1
Натрий, ммоль/л	146		139	146		
Калий, ммоль/л	4,1		3,3	3,9		
Кальций общ., ммоль/л	2,5					
Кальций++, ммоль/л			1,19			
Магний, ммоль/л	1,1					
Железо, мкмоль/л	16,0					
Билирубин общий, мкмоль/л	33		21,3	21,5		27,6
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,6		8,1	4,0		4,9
АСТ, Ед/л	27		55	59		
АЛТ, Ед/л	37		19	19		
ГГТ, Ед/л	49					
ЩФ, Ед/л	128					
ЛДГ, Ед/л	674			953		1317
КФК, Ед/л	94			517		
МВ-КФК, Ед/л				16,4		
Амилаза, Ед/л	36		85	112		

*При обследовании в ОРИТ: прогрессирующее тромбоцитопении, нарастание уровня АДГ и КФК, остальные биохимические показатели без принципиальной динамики (Табл. 1). АЧТВ 36,6 сек., тромбиновое время 24,7 сек. НВsAg, анти-НСV и RW отрицательные, исследование на антитела к ВИЧ – в работе.*

*Осмотрен окулистом: анемичное глазное дно с понижением сосудистого тонуса сетчатки.*

*Осмотрен ЛОР-врачом: острый правосторонний синусит.*

*Проведен консилиум: диагноз не ясен, дифференциальный диагноз проводится между ГАПС, сепсисом, острым лейкозом.*

*Лечение: кристаллоидные растворы, цефазолин 4 г/сут внутривенно, парентеральное питание, трансфузии тромбоцитарной массы, противозвонные препараты.*

*Осмотрен нефрологом: дифференциальный диагноз между системным васкулитом, системной красной волчанкой (СКВ), антифосфолипидным синдромом (АФС). Рекомендовано исследовать кровь на антитела*

*к ДНК и фосфолипидам, комплемент, выполнить пробу Кумбса, подсчет ретикулоцитов, провести трансфузию эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежесзамороженной плазмы (СЗП).*

*Динамика состояния 04.03.2010 (2-е сутки): состояние больного без перемен, сохраняются речевые нарушения, гемодинамика стабильная, диурез 1500 мл/сут.*

*Динамическое обследование: прогрессирующая анемия, тромбоцитопения прежней выраженности, уровень креатинина без динамики (Табл. 1). Сохраняется нейтрофильный сдвиг до миелоцитов; миоглобин в сыворотке крови более 400 нг/мл; проба Кумбса отрицательная.*

*Осмотрен нефрологом повторно: с учетом поражения ЦНС и почек, анемии, тромбоцитопении, значительного повышения уровня АДГ при отрицательной пробе Кумбса, наиболее вероятен диагноз тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Рекомендовано исследование активности ADAMTS-13, взята кровь в пробирку с EDTA на ADAMTS-13, материал направлен на исследование. Рекомендованы также пункция костного мозга, повторная лумбальная*

пункция (после переливания тромбоцитарной массы), повторно кровь на ГАПС. После забора крови на указанные исследования — метилпреднизолон болюсно 500 мг внутривенно капельно (выполнено), проведение плазмообмена (отложено).

Динамическое обследование: выполнена стерильная пункция, при цитологическом исследовании выявлено усиление пролиферации эритрокариоцитов с нарушением их созревания; пролиферация и отшнуровка тромбоцитов сохранена; гранулоцитопоз сохранен, созревание не нарушено. Взята и кровь на ГАПС, по телефону получен результат — отрицательный. Аюмбальная пункция отложена в связи с отсутствием тромбоконцентрата.

Динамика состояния: вечером 04.03.2010 отмечено поступление крови по желудочному зонду, в связи с чем экстренно выполнена ЭГДС, выявлен геморрагический гастродуоденит (мелкоточечные подслизистые геморрагии во всех отделах). Произведена трансфузия эритроцитарной массы.

Динамика состояния: 05.03.2010 (3-и сутки) — состояние тяжелое, сопор. Сохранялись лихорадка, геморрагическая сыпь на туловище и конечностях, отек и инфильтрация мягких тканей правой щеки. Дыхание самостоятельное, ЧД 18 в 1 мин. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий. Диурез 2600 мл/с, моча красная.

Динамическое обследование: повышение гемоглобина после трансфузии (число тромбоцитов без динамики), дальнейшее нарастание уровня АДГ и креатинина, небольшое повышение билирубина за счет непрямой фракции (Табл. 1).

Проведен повторно консилиум: по результатам дополнительного обследования гемобластоз исключен, диагноз ГАПС не подтвержден. Наиболее вероятным представляется диагноз ТТП, менее вероятны диагнозы СКВ с антифосфолипидным синдромом и менингоэнцефалита. Рекомендовано продолжить введение метилпреднизолона по 500 мг в/в капельно, и, несмотря на крайне высокую степень риска осложнений, провести плазмообмен.

05.03.2010 проведена процедура плазмообмена с удалением 1500 мл плазмы и замещением 1500 мл свежезамороженной плазмы, выполнено введение метилпреднизолона 500 мг в/в капельно, трансфузия тромбоконцентрата (2 дозы).

Динамика состояния 06.03.2020 в 6 часов (4-е сутки): состояние тяжелое, без динамики, температура субфебрильная, на окрик открывает глаза. Откашливает геморрагическую мокроту. Гемодинамика стабильная. Диурез 2 литра в сутки. Лабораторные показатели без существенной динамики. Произведена трансфузия эритроцитарной массы.

Ухудшение состояния 06.03.2010 г. в 10 часов: кома 1, дивергенция глазных яблок по горизонтали, лихорадка, более интенсивная геморрагическая сыпь, дыхание поверхностное, ЧДД 30 в 1 мин, проводные хрипы. Произведена интубация трахеи, начата ИВЛ.

При санации трахеи — большое количество геморрагической мокроты.

Осмотрен нейрохирургом: фотореакция, корневальные рефлексы крайне угнетены. Периферические рефлексы угнетены. Для исключения спонтанного субарахноидального кровоизлияния рекомендована срочная КТ головного мозга, с учетом отека мягких тканей правой щеки — с захватом лица.

Дальнейшее ухудшение состояния 06.03.2010 в 13 часов: состояние крайне тяжелое, продолжается ИВЛ, гемодинамика нестабильная, тенденция к брадикардии. Состояние расценено как проявление дислокационного синдрома, какие-либо диагностические мероприятия для больного сочтены непереносимыми. Несмотря на проводимую интенсивную терапию произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 минут без эффекта. В 13:30 констатирована смерть больного.

#### Клинический диагноз

Основной: тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, геморрагический синдром, поражение ЦНС и почек).

Осложнения: острая почечная недостаточность, неолитическая форма. Геморрагический гастрит. Состоявшееся легочное кровотечение. Вторичный ДВС-синдром. Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние. Отек и вклинение вещества головного мозга. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патологоанатомическое исследование: на вскрытии обнаружены кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, миокард, кору головного мозга, гепатоспленомегалия, некоронарогенные некрозы миокарда, отек легких, отек и набухание головного мозга с вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Гистологическое исследование: стазы эритроцитов, фибриновые микротромбы в микроциркуляторном русле миокарда, легких, почек, коры головного мозга, диapedезные кровоизлияния в интерстиций миокарда и почек, нейропиле.

Дополнительное гистологическое исследование ткани почек:

Световая микроскопия: окраски Г-Э, ПШК-реакция, трихром по Массону (Рис. 1). Препарат представлен мозговым и корковым слоем, содержащим более 100 клубочков. В большинстве из них отмечается небольшая ишемия капиллярных петель. В отдельных клубочках имеются фибриновые тромбы, преимущественно в области сосудистого полюса, участки фибриноидного некроза капиллярных петель, эритроциты в просвете капсулы Боумена. Состояние канальцевого эпителия невозможно оценить из-за выраженных явлений аутолиза. Инфильтрация интерстиция практически отсутствует. Многие канальцы содержат эритроцитарные цилиндры. Артерии — без особенностей. Артериолы — плазматическое пропитывание стенок.

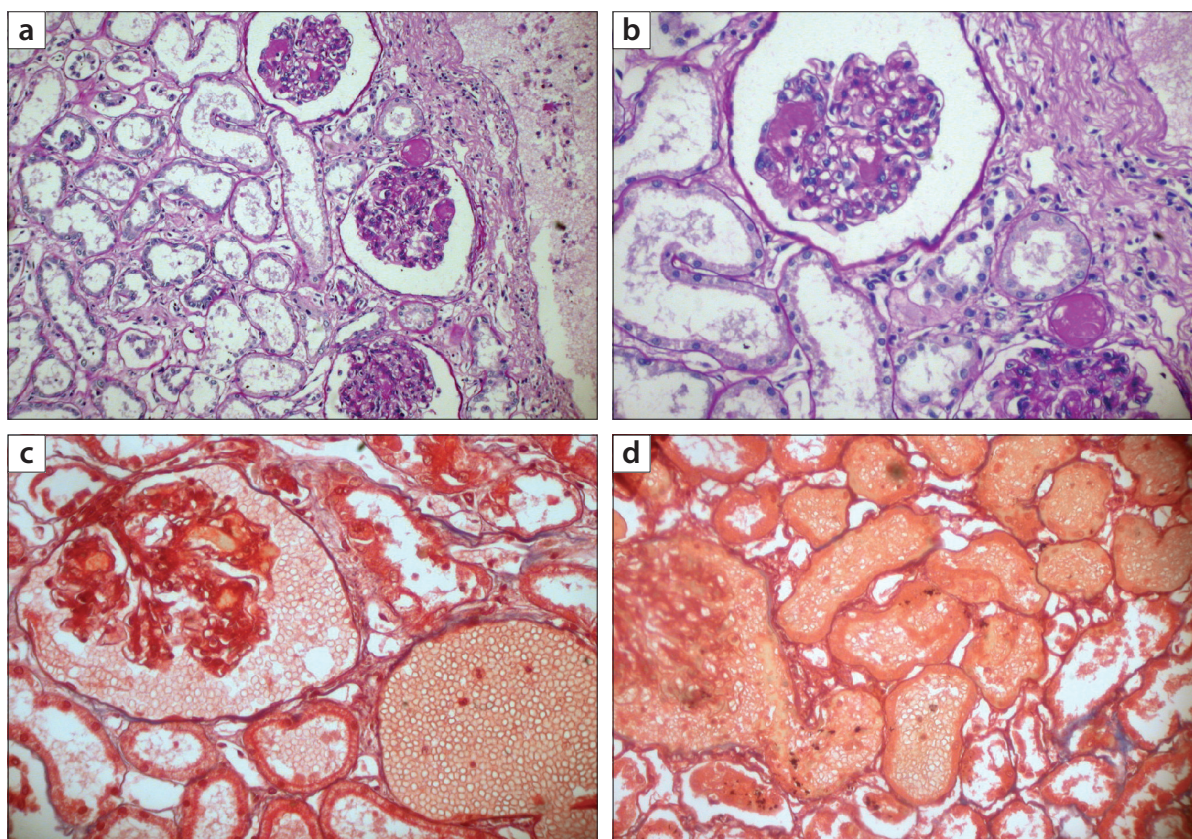


Рис. 1 (a, b, c, d). Тромботическая микроангиопатия у пациента с ВИЧ-инфекцией: множественные фибрино-эритроцитарные тромбы в просветах капилляров клубочка, субэндотелиальный отек и выпадение фибрина в субэндотелиальном пространстве стенок артериол.

a, b – окраска PAS-реактивом x250; c, d – окраска трихромом по Массону x250

Fig. 1 (a, b, c, d). Thrombotic microangiopathy in HIV-infected patient: multiple fibrin-erythrocyte containing thrombi in the glomerular capillary lumens, subendothelial edema, fibrin in the subendothelial space of the arteriolar walls.

a, b – PAS stain x250; c, d – Masson trichrome stain x250

Имеются тромбированные артериолы (в том числе приносящие), в нескольких артериолах отмечается фибриноидный некроз стенок. Иммунофлуоресценция не проводилась. Заключение: тромботическая микроангиопатия.

Данные обследования, полученные посмертно  
11.03.2020 (через 5 суток после смерти пациента) получены результаты исследования активности ADAMTS-13: активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови составила менее 1% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме здорового донора. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы FRETС-WVВ73. При смешивании плазмы пациента с плазмой здорового донора в отношении 1:1 активность ADAMTS-13 донора снижалась на 40%, что свидетельствует о наличии в плазме крови пациента М. ингибитора активности фермента ADAMTS-13 (Рис. 2).

12.03.2010 (через 6 суток после смерти пациента) получены результаты исследования на ВИЧ: ВИЧ-инфекция подтверждена методом иммуноблотинга.

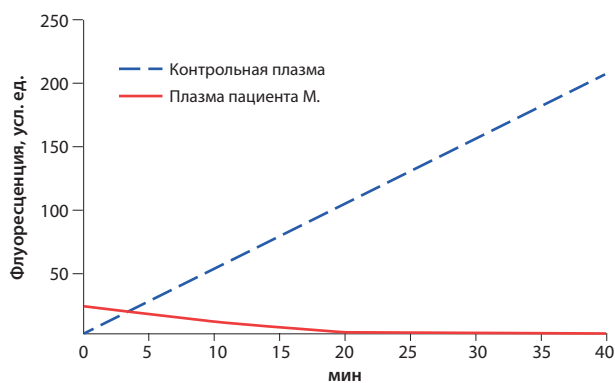


Рис. 2. Гидролиз флуоресцентного субстрата FRETС-WVВ73 металлопротеиназой ADAMTS-13

Fig. 2. Hydrolysis of a fluorescent substrate FRETС-WVВ73 by metalloproteinase ADAMTS-13 (red line – patient's plasma; blue line – healthy control)

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: гепатоспленомегалия (масса печени 2500 г, масса селезенки 400 г), гемолитическая анемия: Hb 6,3 г/дл, прямой билирубин 4,9 мкмоль/л,



АДГ 1371 Ед/л, выраженное малокровие внутренних органов; тромбоцитопения:  $24 \times 10^9$ /л, множественные диapedезные кровоизлияния в кожу, серозные оболочки, миокард, кору головного мозга.

Осложнения: острая почечная недостаточность: мочевины 19,5 ммоль/л, креатинин 272,61 мкмоль/л. Острые эрозии слизистой оболочки желудка. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Состоявшееся легочное кровотечение. Двухсторонняя очаговая сливная полисегментарная пневмония. Некоронарогенные некрозы миокарда. Выраженный альвеолярный отек легких. Отек и набухание головного мозга с вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция (метод подтверждения — иммуноблоттинг от 12.03.10 г.)

Заключение о причине смерти: смерть М., 31 года, наступила от тромботической тромбоцитопенической пурпуры, осложнившейся развитием геморрагического синдрома с его органными проявлениями, присоединением двухсторонней очаговой сливной полисегментарной пневмонии, приведших к возникновению отека и набухания вещества головного мозга с вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие в терминальном периоде.

### Обсуждение

В представленном наблюдении первоначальные диагностические трудности были обусловлены невозможностью собрать анамнез у пациента. Доступная медицинская документация позволила установить следующее:

- За 3 месяца до поступления, после ангины — слабость, боли в поясничной области
- За 2 месяца до поступления — вероятно макрогематурия (по месту жительства была диагностирована мочекаменная болезнь)
- За 2 недели до поступления — лихорадка, головные боли
- За 1 неделю до поступления, в инфекционном стационаре — общемозговая симптоматика, транзиторная артериальная гипертензия (зафиксирована в диагнозе БСМП, далее не выявлялась), анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, макрогематурия, протеинурия, повышение уровня АДГ, умеренное повышение креатинина крови, минимальная гипербилирубинемия; диагнозы менингита и ГЛПС отвергнуты, расширенный инфекционный скрининг отрицательный, посевы крови и мочи стерильны, антитела к ВИЧ не обнаружены

При поступлении в ГКБ им. С.П. Боткина выявлены:

- Прогрессирующая общемозговая симптоматика при отсутствии патологических изменений по данным КТ головного мозга
- Распространенная петехиальная сыпь

- Спалоадепит
- Тяжелая анемия (при нормальном уровне сывороточного железа), нарастание тромбоцитопении и уровня АДГ
- Значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево при отсутствии лейкоцитоза
- Неолитургическая почечная недостаточность без нарастания уровня креатинина по сравнению с предыдущими данными

С учетом клинико-лабораторных данных на этом этапе обсуждались диагнозы сепсиса, острого лейкоза, демиелинизирующего заболевания, СКВ, АФС и системного васкулита.

При дальнейшем обследовании:

- Отрицательная проба Кумбса свидетельствовала о не-аутоиммунном характере гемолиза
- Минимальное удлинение АЧТВ не усиливало подозрений о наличии АФС
- Данные Эхо-КГ не выявили признаков инфекционного эндокардита, каких-либо других очагов инфекции, кроме ранее диагностированного спалоадепита, не найдено, что не подтверждало, хотя и не исключало диагноз сепсиса
- Умеренное удлинение тромбинового времени не позволяло считать ДВС-синдром в рамках сепсиса причиной столь тяжелой тромбоцитопении
- Исследование костного мозга позволило отвергнуть диагноз острого лейкоза
- Диагноз демиелинизирующего заболевания не согласовывался с тяжелой анемией и тромбоцитопенией

Необходимо отметить, что часть лабораторных и инструментальных обследований, таких как исследование крови на антитела к ДНК и фосфолипидам и на комплемент, подсчет ретикулоцитов, определение Д-димера и фибриногена, повторная люмбальная пункция, МРТ головного мозга не были выполнены по техническим причинам, что существенно затрудняло дифференциальную диагностику.

Диагноз ТТП был заподозрен нефрологом при повторном осмотре на 2-е сутки пребывания пациента в стационаре на основании клинико-лабораторного симптомокомплекса:

- Прогрессирующая Кумбс-негативная анемия
- Глубокая тромбоцитопения и нарастание уровня АДГ в динамике
- Поражение ЦНС и почек с превалированием тяжести симптоматики со стороны ЦНС.

Данный симптомокомплекс не только свидетельствовал о наличии ТМА, но и соответствовал «классической» картине ТТП. Именно поэтому, несмотря на невозможность отвергнуть другие причины ТМА, дальнейшее обследование было направлено на подтверждение ТТП, и лечение проводилось в соответствии с этим диагнозом.

Диагноз ВИЧ-инфекции при формировании клинического суждения не рассматривался, поскольку в выписном эпикризе из ИКБ было указано что антитела к ВИЧ не выявлены. Забор крови

на ВИЧ осуществлен в ОРИТ ГКБ им. С.П. Боткина в рамках стандартного обследования. Причина, по которой в выписном эпикризе указано, что антитела к ВИЧ не выявлены, нам не известна, остается лишь предполагать, что была допущена ошибка при оформлении документации.

При патологоанатомическом исследовании обнаружены множественные кровоизлияния различной локализации и некоронарогенные некрозы миокарда, а при гистологическом исследовании – фибриновые микротромбы в микроциркуляторном русле миокарда, легких, почек, коры головного мозга. Дополнительное исследование ткани почек подтвердило наличие тромботической микроангиопатии. Никаких очагов инфекции, за исключением двухсторонней пневмонии, патологоанатомическое исследование не выявило.

Таким образом, диагноз ТМА был подтвержден, однако основное заболевание после вскрытия и гистологического исследования установлено не было. Лишь результаты исследования активности ADAMTS-13 и иммуноблотинга на ВИЧ, полученные соответственно через 5 и 6 суток после смерти пациента, позволили подтвердить клинический диагноз ТТП и диагностировать ВИЧ-инфекцию. При этом ВИЧ-инфекция при формулировании патологоанатомического диагноза была отнесена к сопутствующим заболеваниям.

Мы, однако, полагаем что в представленном клиническом наблюдении ВИЧ-инфекция послужила триггером развития ТТП и должна рассматриваться как фоновое заболевание. Как было отмечено выше, ТМА, и в частности – ТТП, принадлежит к числу редких, но известных осложнений ВИЧ-инфекции, сопряженных с неблагоприятным исходом [39, 40]. Крайне низкий уровень активности ADAMTS-13 в плазме крови нашего пациента (менее 1% от уровня активности в контроле) и наличие ингибитора активности ADAMTS-13, подтвержденное дополнительным тестом со смешиванием плазмы пациента с плазмой здорового донора, свидетельствуют в пользу иммуноопосредованной ТТП, которая, как известно, может быть ассоциирована с инфекциями [8]. Данные о присутствии аутоантител при ВИЧ-ассоциированной ТТП скудны, однако нам удалось найти одно исследование, в котором у 38% пациентов со сниженной активностью ADAMTS-13 были выявлены ингибирующие антитела [46].

По имеющимся сообщениям, ТМА может развиваться в дебюте ВИЧ-инфекции у 28% пациентов [35], в представленном нами случае ТТП, по видимому, и оказалась первым проявлением ВИЧ-инфекции, хотя отсутствие достоверных анамнестических данных и указания на перенесенную за 3 месяца до развития клинико-лабораторной картины ТТП «ангину» не позволяют утверждать это с полной уверенностью.

К сожалению, на момент госпитализации у пациента имелось тяжелое полиорганное поражение, и хотя диагноз ТТП был поставлен уже на 2-е сутки пребывания в стационаре, и пульсовое введение глюкокортикостероидов осуществлено сразу же, а повторное их введение и процедура плазмообмена – на следующие сутки, на исход заболевания это не повлияло. Судить о том, когда была пройдена «точка невозврата» очень трудно, но нельзя исключить, что если бы при госпитализации в инфекционный стационар диагноз ТМА был хотя бы заподозрен и была бы начата эмпирическая плазматерапия, это возможно позволило бы избежать летального исхода.

### Заключение

Представленное нами наблюдение демонстрирует трудности диагностики и дифференциальной диагностики ТМА, и ее отдельных первичных и вторичных форм и свидетельствует как о целесообразности включения ТМА (и в частности – ТТП) в круг возможных причин анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и о важности обследования пациентов с ТМА на ВИЧ-инфекцию. Знание клинико-лабораторных проявлений ТМА необходимо врачам многих специальностей – в первую очередь реаниматологам, поскольку многие пациенты с различными формами ТМА по тяжести состояния оказываются в ОРИТ, но также и инфекционистам, неврологам, гематологам и, конечно, нефрологам.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests.*

### Список литературы

1. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347:589-600.
2. George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371:654-666.
3. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001; 60: 831-846.
4. Zheng X.L., Sadler J.E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 249-77.
5. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361:1676-87.
6. Loirat C., Frémeaux-Bacchi. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 8; 6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
7. Brocklebank V., Wood K. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *CJASN.* 2018; 13 (2) 300-317; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
8. Scully M., Cataland S., Coppo P. et al. International Work-

- ing Group for Thrombotic Thrombocytopenic P. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2016; 15: 312-22.
9. *Sheerin N.S., Glover E.* Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):1690
  10. *Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al.* for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31:15-39.
  11. *Nester C.M., Barbour T., de Cordoba S.R. et al.* Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol.* 2015; 67: 31-42.
  12. *Bayer G., Tokarski F., Thoreau B. et al.* Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *CJASN.* 2019; 14 (4) 557-566; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11470918>
  13. *Caprioli J., Noris M., Brioschi S. et al.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006; 108: 1267-79.
  14. *Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al.* Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:859-867.
  15. *Le Quintrec M., Lionet A., Kamar N. et al.* Complement mutation associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8:1694-1701.
  16. *Maga T.K., Nishimura C.J., Weaver A.E. et al.* Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* 2010; 31: E1445-E1460.
  17. *Bruel A., Kavanagh D., Noris M., et al.* Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(8):1237-1247.
  18. *Huerta A., Arjona E., Portoles J., et al.* A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018; 93(2):450-459.
  19. *Fakhouri F., Scully M., Provot F., Blasco M., Coppo P. et al.* Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020; 136(19):2103-2117
  20. *Schwameis M., Schorzenhofer C., Assinger A. et al.* VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 708-18.
  21. *Ono T., Mimuro J., Madoima S. et al.* Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood.* 2006; 107: 528-34.
  22. *George J.N., Terrell D.R., Vesely S.K. et al.* Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med.* 2012; 41: e177-88.
  23. *Jimenez-Alcazar M., Napirei M., Panda R. et al.* Impaired DNase1-mediated degradation of neutrophil extracellular traps is associated with acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 732-42.
  24. *Mitola S., Soldi R., Zanon I. et al.* Identification of specific molecular structures of human immunodeficiency virus type 1 Tat relevant for its biological effects on vascular endothelial cells. *J Virol.* 2000; 74:344-53.
  25. *Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood.* 1997; 89:1224-1234.
  26. *del Arco A., Martinez M.A., Pena J.M. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus infection; demonstration of p24 antigen in endothelial cells. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:360-3.
  27. *Alpers C.E.* Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2003; 63, 385-396.
  28. *Bell W.R., Chulay J.D., Feinberg J.E.* Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine.* 1997; 76:369-80.
  29. *Becker S., Fusco G., Fusco J. et al.* HIV associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: Suppl 5: S267-S275.
  30. *Ahmed S.* HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 520-524.
  31. *Boccia R., Gelmann E., Baker C., Marti G., Longo D.L.* A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101:716-7.
  32. *Leaf A.N., Laubenstein L.J., Raphael B. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1988; 109:194-7.
  33. *Bachmeyer C., Blanche P., Sereni D. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS.* 1995; 9:532-533.
  34. *de Man A.M., Smulders Y.M., Roozendaal K.J. et al.* HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of two cases and a review of literature. *Neth. J. Med.* 1997; 51: 103-9.
  35. *Sutor B.C., Schmidt R.E., Albrecht H.* Thrombotic microangiopathies and HIV infection: report of two typical cases, features of HUS and TTP, and review of the literature. *Infection.* 1999; 27:12-5.
  36. *Hymes K.B., Karpatkin S.* Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol.* 1997; 34:117-25.
  37. *Dobson C.E., Tsai H.M.* HIV Infection Increases the Risk of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Hemost.* 2018; 4(3):127. doi: 10.4172/2572-9462.1000127
  38. *Gadallah M.F., el-Shahawy M.A., Campese V.M. et al.* Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol.* 1996; 16(5): 446-50.
  39. *Gervasoni C., Ridolfo A.L., Vaccarezza M. et al.* Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:1534-40.
  40. *de Man A.M., Smulders Y.M., Roozendaal K.J. et al.* HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of two cases and a review of literature. *Neth J Med.* 1997; 51:103-9.
  41. *George J.N., Terrell D.R., Vesely S.K. et al.* Thrombotic

microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med.* 2012; 41: e177-88.

42. *Saab K.R., Elbadad S., Copertino D., Laurence J.* Thrombotic Microangiopathy in the Setting of HIV Infection: A Case Report and Review of the Differential Diagnosis and Therapy. *AIDS Patient Care and STDs.* 2016; 359-364. doi.org/10.1089/apc.2016.0124

43. *Jin A., Boroujerdi-Rad L., Shah G., Chen J.L.T.* Thrombotic microangiopathy and human immunodeficiency virus in the era of eculizumab, *Clinical Kidney Journal.* 2016; 9(4): 576-579. doi.org/10.1093/ckj/sfw035

44. *Hart D., Sayer R., Miller R. et al.* Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura-favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol.* 2011; 153(4):515-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08636.x.

45. *Weiner N.J., Goodman J.W., Kimmel P.L.* The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int.* 2003; 63: 1618-31.

46. *Gunther K., Garizjo D., Nesara P.* ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura, *Transfusion,* 2007; 47(9):1710-6.

Дата получения статьи: 08.04.2020

Дата принятия к печати: 17.11.2020

Submitted: 08.04.2020

Accepted: 17.11.2020