

# Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ассоциированная с врождённым дефицитом ADAMTS13

Обзор литературы и клиническое наблюдение

**М.Ю. Каган<sup>1</sup>, Е.И. Афанасьева<sup>1</sup>, А.Л. Фроленко<sup>1</sup>,  
Н.В. Резник<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>2</sup>, А.Н. Цыгин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Областная детская клиническая больница»,  
460006 Оренбург, ул. Рыбаковская, 3, г. Оренбург, Россия

<sup>2</sup> НИИ Педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Министерства Здравоохранения РФ,  
119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, Москва, Россия

## Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with congenital deficiency of ADAMTS13

Review and case report

**M. Yu. Kagan<sup>1</sup>, E. I. Afanas'eva<sup>1</sup>, A. L. Frolenko<sup>1</sup>, N. V. Reznik<sup>1</sup>, K. V. Savost'ianov<sup>2</sup>, A. N. Tsygin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Regional children's clinical hospital, 3 Rybakovskaya str., Orenburg, 460006 Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, 2 Lomonosovsky prospekt, bld. 1, Moscow, 119991 Russian Federation

*Ключевые слова:* ТТП, ADAMTS13, гемолиз, синдром Апшоу-Шульмана, тромботическая микроангиопатия

### Резюме

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), известная как синдром Апшоу-Шульмана, является редким наследственным заболеванием, обусловленным дефицитом ADAMTS13. В отличие от приобретенной ТТП, при которой имеются аутоантитела к ADAMTS13, у пациентов с синдромом Апшоу-Шульмана отмечается абсолютный врождённый дефицит этой протеазы. Врожденная ТТП обычно проявляется с первых месяцев жизни повторными эпизодами тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). Эти эпизоды, как правило, провоцируются интеркуррентными заболеваниями или физиологическим стрессом. Инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) являются эффективным методом лечения данной болезни, купирующим острые эпизоды и при регулярном применении предотвращающим развитие дальнейших рецидивов. Мы представляем случай 7-летнего мальчика со врожденной ТТП, у которого отмечалось сочетание тромбоцитопении и анемии с первых месяцев жизни. Тем не менее, правильный диагноз был установлен только в возрасте 7 лет. При поступлении в нашу клинику у пациента отмечалась тромбоцитопения, МАГА, повышение уровня креатинина сыворотки и шизоциты в мазке периферической крови. Он получил инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг на одно введение, что привело к купированию симптомов. К моменту подготовки данной статьи к печати ремиссия у пациента поддерживалась регулярными инфузиями СЗП в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели.

### Abstract

Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), also known as Upshaw-Schulman Syndrome is a rare inherited deficiency of ADAMTS13. Unlike more common acquired TTP which is characterized by an acquired inhibitor of ADAMTS13, patients with congenital TTP have an absolute deficiency of ADAMTS13 without an inhibitor. Congenital TTP generally presents in infancy with repeated episodes of acute hemolysis and evidence of microangiopathy, these episodes are usually triggered by illness or

physiological stress. Congenital TTP can be effectively treated with plasma infusion either during acute episodes or on a prophylactic schedule to prevent episodes. We present a case of a 7 year old boy with congenital TTP. He suffered from thrombocytopenia and anemia since infancy, but the correct diagnosis was not made until the age of 7. At presentation to our center the patient was documented to have thrombocytopenia, elevated creatinine, and schistocytes. He was initially treated with plasma infusion at a rate of 10 ml/kg with resolution of his thrombocytopenia and hemolysis. At the time of writing this article he is maintained on a prophylactic schedule of biweekly plasma infusions at 10 mg/kg and is maintaining a normal platelet count with no evidence of hemolysis.

**Key words:** TTP, ADAMTS13, hemolysis, Upshaw-Schulman, thrombotic microangiopathy

## Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) относится к группе заболеваний с различными этиологией и патогенезом, которые вследствие образования тромбов в микроциркуляторном русле объединяются термином «тромботическая микроангиопатия» (ТМА) [54]. Любая ТМА проявляется тромбоцитопенией, потреблением и микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), вследствие механического повреждения эритроцитов в частично закупоренных мелких артериолах и капиллярах [20].

Отличительными признаками МАГА являются отрицательная реакция Кумбса и наличие в циркуляции более 1% фрагментированных эритроцитов (шизоцитов). При этом присутствуют и другие лабораторные маркеры внутрисосудистого гемолиза, такие как повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижение уровня гаптоглобина плазмы [20]. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании механизмов двух основных вариантов ТМА: ТТП и гемолитико-уремического синдрома (ГУС). До недавнего времени эти два заболевания пытались различать в основном с помощью оценки клинических проявлений. Считалось, что преобладание симптомов острой почечной недостаточности позволяло диагностировать ГУС, в то время как доминирующее ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) расценивалось как ТТП. При этом принимался во внимание возраст пациента. ТТП в основном диагностировалось у взрослых, а ГУС у детей [20]. Однако чувствительность и специфичность подобного подхода оказалась довольно низкой, т.к. каждый из этих вариантов ТМА является системным заболеванием со значительным клиническим полиморфизмом и может встречаться у пациентов любого возраста. Достоверная идентификация ТТП стала возможной после того, как была открыта ADAMTS13 – протеаза фактора фон Виллебранда (ФВБ), снижающая тромбогенный потенциал этого протеина путём расщепления его сверхкрупных мультимеров [59]. Было доказано, что причиной ТТП является тяжёлый дефицит ADAMTS13, врождённый – вследствие генетического дефекта или приобретённый – вызванный аутоиммунной продукцией ингиби-

торных анти-ADAMTS13 антител [1, 25, 43]. Одновременно значительно улучшилось понимание механизмов эндотелиального повреждения при ГУС, причём, как при типичном варианте, ассоциированном с шига-токсином, так и при атипичном (аГУС), обусловленном неконтролируемой активацией комплемента по альтернативному пути [20]. В настоящее время, исходя из различных механизмов ТТП и ГУС, с большой точностью может быть проведен дифференциальный диагноз между этими вариантами первичной ТМА.

## История

Первое описание врождённой ТТП относится к 1953 г., когда Dacie et al. [10] наблюдали 12 детей с атипичной гемолитической анемией. Одним из этих пациентов была 6-летняя девочка, у которой с рождения отмечались повторяющиеся эпизоды тяжёлой желтухи, тромбоцитопении, гемолитической анемии с шизоцитами в мазке периферической крови. Эта девочка умерла от прогрессирующей почечной недостаточности в семилетнем возрасте. Она была третьим ребёнком в семье, в которой родилось четверо детей. У первого ребёнка также была желтуха с рождения. Он умер от геморрагического синдрома в 2 года. Второй ребёнок в этой семье умер на четвёртый день жизни от кишечного кровотечения. Родители и четвёртый ребёнок не имели симптомов заболевания и считались здоровыми. Авторы сделали вывод о том, что три умерших ребёнка имели какое-то неизвестное врождённое заболевание крови. В 1960 г. Schulman et al. [46] описали 8-летнюю девочку, у которой повторные эпизоды геморрагического синдрома были ассоциированы с хронической тромбоцитопенией и МАГА. При этом не отмечалось каких-либо нарушений со стороны известных плазменных факторов свёртывания крови. После инфузий свежемороженой плазмы (СЗП) наступало быстрое, но транзитное купирование симптомов болезни. Авторы высказали мнение о том, что пациентка имела в плазме врождённый дефицит «фактора, стимулирующего тромбоциты». В 1978 г. Upshaw [52] опубликовал случай 29-летней женщины, у которой с раннего детства с возраста 6 месяцев отмечались повторные по 6-7 раз в год эпизоды тромбоцитопении и МАГА. Эти

эпизоды успешно купировались инфузиями СЗП. Клинические проявления были подобны случаю, описанному Schulman et al. [46]. После открытия тромбопоэтина, Miura et al. [34] опровергли гипотезу Schulman et al. [46], доказав, что пациенты с врождённой ТТП имели нормальный уровень тромбопоэтина в плазме. Эти же авторы продемонстрировали, что терапевтическим эффектом обладают как цельная кровь, так и СЗП, криосупернатат, и криопреципитат [35]. Данные публикации позволили выработать новый подход к лечению этой фатальной в те годы болезни, когда в качестве терапии стали использоваться инфузии СЗП. Название синдром Аппшоу-Шульмана стало широко применяться клиницистами в качестве синонима врождённой ТТП [35]. В последующие 30 лет, благодаря целому ряду фундаментальных открытий, были изучены механизмы как врождённой, так и приобретённой ТТП. В 1982 году Moake et al. [37] в плазме 4 пациентов с рецидивирующей ТТП, среди которых была и пациентка, описанная Schulman et al., обнаружили в циркуляции необычно крупные мультимеры ФВБ. По размеру они были подобны тем, которые содержатся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Вайбеля-Паладе эндотелиальных клеток [38]. Выдвинутая гипотеза объясняла наличие макромолекул ФВБ отсутствием у пациентов расщепляющей их протеазы. В качестве причины ТТП было предложено рассматривать макромолекулы ФВБ, вызывающие неконтролируемую агрегацию тромбоцитов в микроциркуляции. В 1996 году Tsai et al. [51] и Furlan et al. [15] независимо друг от друга продемонстрировали, что у больных ТТП имеется дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров ФВБ посредством их расщепления. Впоследствии эта протеаза была очищена и идентифицирована как ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif) [12, 49]. Было установлено, что у всех пациентов, как с врождённой, так и приобретённой ТТП имеется крайне низкое значение активности ADAMTS13. В зависимости от метода определения, используемого в конкретной референсной лаборатории при ТТП этот показатель <5% или <10% [16, 17]. Levy et al. [25] в 2001 г. методом позиционного клонирования определили локализацию гена *ADAMTS13* на хромосоме 9q34 и доказали, что у пациентов с врождённой ТТП имеется мутация в обоих аллелях этого гена.

### Патогенез

Фактор фон Виллебранда (ФВБ) – самый крупный протеин плазмы крови, играет двойную роль в гемостазе. Он способен активировать адгезию и агрегацию тромбоцитов и, являясь белком-переносчиком VIII фактора, предохраняет его от деградации протеазами, тем самым удлиняя время его существования в циркуляторном русле. ФВБ

синтезируется в виде ультракрупных мультимеров клетками эндотелия (в тельцах Вайбеля-Паладе) и мегакариоцитами ( $\alpha$ -гранулы тромбоцитов) [26]. Мультимеры ФВБ могут быть очень большими: состоять из более чем 80 субъединиц массой 250 кДа каждая и иметь суммарную массу более 30 000 кДа. В циркуляторном русле сверхкрупные мультимеры ФВБ приобретают компактную глобулярную структуру, при которой презентуется A3 домен, обладающий высокой аффинностью к субэндотелиальному экстрацеллюлярному матриксу. В то же время A1 домен, содержащий сайты для взаимодействия с тромбоцитами, остаётся спрятанным. При сосудистом повреждении возникает экспозиция богатого коллагеном матрикса, в обычных условиях скрытого эндотелием. A3 домен вступает во взаимодействие с этим матриксом, в результате чего ФВБ меняет свою конфигурацию, обнажая сайты связывания тромбоцитов и вызывая их агрегацию. С помощью этих механизмов ФВБ выступает в качестве моста между субэндотелиальным коллагеном и циркулирующими тромбоцитами [26, 44]. В нормальном микроциркуляторном русле из-за особенностей гемодинамики значительно возрастает сила трения между слоями плазмы (shear stress), что при определённых обстоятельствах также может приводить к развёртыванию полипептидной цепи ФВБ с активацией тромбоцитарного звена гемостаза [9, 48]. В этой ситуации протеаза ADAMTS13 разрезает ФВБ между остатками тирозина 1605 и метионина 1606 в домене A2, что приводит к распаду мультимеров на мелкие составляющие, которые разрушаются другими пептидазами. При тяжёлом дефиците ADAMTS13 возникает протромботическое состояние, которое реализуется в ТМА либо спонтанно, либо под воздействием тех или иных провоцирующих (триггерных) факторов [1, 3, 6, 58].

### Генетика

Врождённая ТТП (ОММ #274150) – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Для развития клинических симптомов оба аллеля гена *ADAMTS13* должны быть повреждены (иметь дефект) [7, 31]. Носители гетерозиготной мутации (один дефектный аллель) остаются здоровыми. В настоящее время известно более 130 мутаций в гене *ADAMTS13*. Около 60 % из них – миссенс-мутации. Генотип-фенотип корреляции были наиболее полно изучены в Японии при исследовании 38 семей, имевших 69 различных мутаций у 43 пациентов и в Европе при исследовании 29 пациентов [8, 22, 23, 24, 28-30, 36]. Эти работы продемонстрировали, что генотипы, ассоциированные с минимальной резидуальной активностью ADAMTS13, обычно проявлялись меньшей тяжестью болезни и дебютом в более позднем возрасте по сравнению с полным отсутствием активности. Однако целый ряд других фактов, включая интеркур-

рентные заболевания (инфекции, хирургические вмешательства и т.д.) и физиологические стрессы (ранний неонатальный период, беременность) оказывали влияние как на тяжесть клинических проявлений, так и на время первой презентации болезни [22, 23, 24, 28-30]. В серии семей в Норвегии были доказаны существенные вариации в тяжести заболевания и возрасте начальной презентации у пациентов с одинаковой мутацией [25].

### Эпидемиология

Врожденная ТГП – ультраредкое заболевание. В Международном регистре, в котором участвует большинство стран, имеется только 150 семей [32, 54]. В регистре ТГП-ГУС в Оклахоме, который охватывает популяцию в 2 миллиона человек и включает всех пациентов с подозрением на ТГП или ГУС, выявлена только одна семья за последние 26 лет. В этой семье больны три ребёнка женского пола, что позволяет рассчитать распространённость болезни, как 1.5 пациента на 1 миллион населения [19]. В целом, по мнению ряда авторов, врожденная ТГП составляет менее 5% от всех случаев ТГП, при этом более 95% случаев ТГП – это приобретённые варианты, ассоциированные с аутоантителами. Тем не менее, среди таких групп населения как новорожденные и дети раннего возраста, врожденная ТГП может преобладать над приобретённой. У беременных врожденная ТГП составляет до 25% от всех случаев ТГП [38, 47]. Так как врожденная ТГП является аутосомно-рецессивным заболеванием, её частота может быть выше в популяции, где позволяют близкородственные браки [55]. Среди пациентов, у которых болезнь диагностируется в детском возрасте, нет преобладания того или иного пола, в то время как среди пациентов, у которых болезнь впервые проявляется во взрослом возрасте, отмечается преобладание женщин, что связано с провоцирующим влиянием беременности [21].

### Клинические проявления

#### *Возраст первой презентации*

Около 75% детей развивают первый эпизод ТГП сразу после рождения, тогда как у 25% болезнь дебютирует в более позднем возрасте. Неонатальная форма обычно проявляется тяжёлой желтухой с высоким уровнем непрямого билирубина крови, тяжёлой гемолитической анемией с пизоцитозом и отрицательной реакцией Кумбса и тяжёлой тромбоцитопенией ( $<20 \times 10^9/\text{л}$ ) [21, 50]. В ряде случаев отмечается лихорадка. Большинство пациентов имеет определённую степень почечной недостаточности вследствие массивной гемоглобинурии. Эмпирическое применение заменных геморансфузий подобно лечению гемолитической болезни плода

и новорожденного спасало жизнь этим пациентам в прошлом, ещё задолго до того, как стало известно, что донорская плазма содержит ADAMTS13 [21]. У детей с более поздним дебютом болезни первые симптомы обычно провоцируются интеркуррентной инфекцией. Описана триггерная роль вакцинации и десмопрессина [27]. Заболевание обычно начинается с развития общей слабости, лихорадки, бледности и иктеричности кожи и слизистых. Нередко на коже отмечаются петехии и экхимозы. У 100% детей наряду с первыми симптомами болезни выявляется тромбоцитопения. Гемолитическая анемия возникает одновременно с тромбоцитопенией или на 12-24 часа позднее [21, 27]. Примерно у 30% нелеченых пациентов развивается ишемическое поражение ЦНС. Это осложнение редко присутствует при первом неонатальном эпизоде (описано только два новорожденных с вовлечением ЦНС) и значительно чаще при последующих рецидивах. Развиваются такие симптомы как гемипарез, гемиплегия, афазия, судороги и кома в сочетании с ишемическими изменениями головного мозга при магнитно-резонансной томографии. Примерно у половины таких пациентов остаются последствия в виде снижения интеллекта, поведенческих нарушений, эпилепсии, сенсо-невральной тугоухости [27]. Острое повреждение почек вследствие массивной гемоглобинурии встречается часто в период гемолитического криза и обычно полностью обратимо. В то же время, признаки перманентного поражения почек в виде протеинурии, артериальной гипертензии и прогрессирующей хронической болезни почек отмечаются у половины педиатрических пациентов, не получавших превентивную терапию плазмой. Возможны и другие ишемические проявления, такие как: ишемия сетчатки, инфаркт миокарда, синдром Пертеса (ишемия кости) [27].

### *Вариабельность фенотипа*

Неизвестны причины, по которым у отдельных пациентов начальные симптомы болезни развиваются только в подростковом или во взрослом возрасте [8]. У этих пациентов первый эпизод обычно провоцируется инфекцией или беременностью, или применением гормональной контрацепции. Возраст дебюта клинических симптомов может варьировать в пределах одной семьи. Furlan et al. [17] и Noris et al. [40] описали трёх мужчин из разных семей, у которых отсутствовали симптомы болезни на четвёртом и пятом десятилетиях жизни, несмотря на то, что они имели те же самые мутации в гене *ADAMTS13*, что и их больные сёстры. Levy et al. [25] описали двух пациентов, у которых первые симптомы развились в возрасте 2 и 21 год соответственно, несмотря на то, что у их сибсов с теми же мутациями начало болезни возникло в неонатальном периоде. Даже при дебюте в неонатальном пе-

риоде последующий курс болезни у сибсов может существенно отличаться. Например, у девушки, которая сразу после рождения получила заменные гемотрансфузии по поводу тяжёлой желтухи, в 18 лет была выявлена только небольшая тромбоцитопения  $80 \times 10^9$  г/л, тогда как у её родного брата с тем же самым генотипом отмечались ежемесячные рецидивы ТТП, что требовало превентивной терапии плазмой [53].

### Диагностика

Вероятность врождённой ТТП должна рассматриваться у любого пациента с ТМА, особенно при дебюте клинических симптомов с рождения, в детском возрасте, или в период беременности [27, 47]. У любого пациента при сочетании тромбоцитопении и гемолитической анемии с наличием шизоцитов в мазке периферической крови, высоким уровнем АДГ и отрицательной реакцией Кумбса должен исследоваться уровень активности ADAMTS13 [27, 54]. При выявлении значительного снижения этого показателя (менее 10% от уровня в крови здоровых доноров) необходимо выполнить тест на наличие ингибирующих антител к ADAMTS13. При отсутствии этих антител диагноз врождённой ТТП можно считать доказанным [27, 54]. К сложностям диагностики следует отнести тот факт, что врождённая ТТП является крайне редким заболеванием, поэтому у пациентов часто предполагается наличие иммунной тромбоцитопении или синдром Фишера-Эванса (сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с аутоиммунной тромбоцитопенией). В этом плане очень важным является выявление отрицательной реакции Кумбса и исследование мазка периферической крови на наличие шизоцитов. Необходимость выполнения этого теста обусловлена клинической важностью шизоцитоза для диагностики как врождённой ТТП, так и других вариантов ТМА (аГУС, приобретённая ТТП и т.д.), которые характеризуются плохим прогнозом без своевременно начатой адекватной терапии. Неумение выявлять шизоциты в мазке периферической крови препятствует диагностике этих заболеваний, приводя к тяжёлым последствиям для больных. Основным механизмом образования шизоцитов при ТМА является разрезание эритроцитов при их попытке пройти через тромбированные суженные сосуды микроциркуляторного русла. Два и более шизоцита в поле зрения в мазке периферической крови при увеличении в 100 раз соответствуют 1% и более от общего количества эритроцитов, что считается значительной величиной [57]. Для исследования активности ADAMTS13 необходима замороженная цитратная плазма пациента, взятая до начала гемотрансфузий, т.к. продукты, содержащие плазму от здорового донора (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбоконцентрат), повыша-

ют активность ADAMTS13, что может значительно затруднить установление диагноза. Молекулярный тест на мутации гена *ADAMTS13* используется для подтверждения диагноза в целях генетического консультирования и пренатальной диагностики при планировании рождения следующего ребёнка в семье. Врождённый дефицит ADAMTS13 желательнее исключить и у бессимптомных сибсов пациента с врождённой ТТП [57].

### Лечение

Врождённая ТТП, в отличие от приобретённой, пожизненное заболевание. Поэтому помощь этим пациентам включает несколько задач: 1) неотложная терапия острого эпизода с помощью инфузий свежемороженой плазмы (СЗП); 2) мониторинг с целью ранней диагностики рецидива болезни; 3) профилактическое применение инфузий СЗП [21, 27, 32].

Основным принципом лечения острого эпизода врождённой ТТП является замещение дефицита ADAMTS13 с помощью инфузий СЗП. В плазмаферезе и иммуносупрессивной терапии нет необходимости, т.к. у пациентов отсутствуют аутоантитела к ADAMTS13. Для купирования острого эпизода ТТП обычно достаточно инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг. При этом в течение 24 часов прекращается гемолиз и через несколько дней нормализуется количество тромбоцитов. Однако проявления ишемического повреждения органов, особенно ЦНС и почек, могут сохраняться значительно дольше и оставлять последствия [16, 21, 27, 32, 54]. В период новорожденности при тяжёлой гипербилирубинемии требуется проведение заменных переливаний крови. Инфузии тромбоцитов противопоказаны из-за возможного усиления микротромбообразования. Для поддержания ремиссии большинству пациентов необходимы превентивные введения СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 2-3 недели. При интеркуррентных заболеваниях, обладающих триггерным эффектом, может потребоваться интенсификация этой терапии в связи с чем мониторинг количества тромбоцитов и уровня гемоглобина очень важен [4, 16, 27]. Врождённая ТТП требует постоянного самого тщательного внимания к любым симптомам, предполагающим сохраняющуюся активность ТМА. Таковыми признаками являются, прежде всего, головная боль, транзиторная потеря внимания, синкопальные эпизоды. Наличие подобных проявлений заставляет предположить сохраняющуюся активность болезни и безотлагательно назначить инфузию СЗП, даже если уровень тромбоцитов превышает  $150 \times 10^9$ /л [21, 27, 32]. Регулярное использование плазмы для профилактики рецидивов несёт в себе риск развития трансфузионных осложнений (аллергические реакции, обусловленное трансфузиями острое повреждение лёгких, инфекционные осложнения). Кроме

того, эта терапия требует регулярного венозного доступа и посещения каждые 2 недели соответствующего медицинского учреждения, что может быть тяжёлым бременем для пациентов. Поэтому решение о необходимости пожизненной профилактики рецидивов с помощью инфузий плазмы должно приниматься по согласованию с пациентом или его законными представителями с учётом индивидуальных особенностей заболевания. С другой стороны, значительное улучшение самочувствия пациента и повышение качества жизни на фоне регулярной терапии является одним из серьёзных аргументов в пользу её продолжения [21, 27, 32]. При возникновении триггерных ситуаций решение об инфузионной терапии принимается вне зависимости от длительности предшествующих «светлых» промежутков и вне зависимости от наличия клинических симптомов болезни. Например, в период беременности регулярные инфузии СЗП каждые 2 недели в дозе 10-15 мл/кг показаны на весь период беременности и на протяжении шести недель после родов [47]. Инфузии СЗП необходимы при большинстве острых заболеваний, таких как инфекции, травмы, хирургические вмешательства и т.д. [16, 27, 54].

### *Течение и прогноз*

Естественное течение врождённой ТТП характеризуется рецидивами ТМА, которые возникают либо спонтанно, либо на фоне триггерных ситуаций. Продолжительность светлого промежутка между рецидивами предсказать сложно, и он может варьировать от 2-3 недель до нескольких месяцев или даже лет. Однако в большинстве случаев рецидивы с годами становятся чаще, и около 65% пациентов развивают рецидивы каждые 2-3 недели [13, 21, 27, 32]. Рецидив начинается со снижения тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Затем в течение 24-48 уровень тромбоцитов падает до  $10-20 \times 10^9/\text{л}$  и отмечается снижение гемоглобина  $<100 \text{ г/л}$ . Между рецидивами обычно отмечается нормализация количества клеток крови. Тем не менее, у некоторых пациентов сохраняется хроническая тромбоцитопения и гемолиз, который может осложняться желчнокаменной болезнью [13, 14]. Любые события, повышающие секрецию ФВБ, что случается при инфекциях, хирургических операциях и, возможно, в результате вакцинации, могут провоцировать рецидив. Беременность – главный триггер ТТП у женщин с тяжёлым дефицитом ADAMTS13. Продукция ФВБ возрастает в течение третьего триместра, в результате чего в этот период часто развивается рецидив с высоким риском поражения ЦНС, ренальных осложнений и даже смерти матери и плода [47].

До эпохи применения инфузий СЗП врождённая ТТП была абсолютно фатальным заболеванием. Имеется целый ряд ранних публикаций с описанием летальных случаев. Смерть наступала как в периоде

новорожденности от кровотечений, тяжёлой желтухи и/или полиорганной недостаточности, так и в более старшем возрасте после нескольких рецидивов от кровоизлияния в мозг, ишемического инсульта, полиорганной недостаточности и/или терминальной уремии [10, 39, 56]. После того, как стала применяться терапия плазмой, смертность в период рецидива болезни приблизилась к нулю [21, 27]. Тем не менее, отдалённый прогноз у пациентов, находящихся на регулярной терапии СЗП, и в настоящее время остаётся неясным, т.к. из-за редкости этого заболевания имеются наблюдения только за отдельными пациентами. Кроме того, достоверная диагностика болезни была разработана только в 2001 г. [25]. Поэтому к настоящему моменту длительный катамнез известен только у нескольких пациентов. Посвящённые этому публикации демонстрируют тот факт, что, несмотря на хороший контроль острых эпизодов врождённой ТТП, инфузии СЗП могут быть недостаточно эффективны в плане профилактики развития прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП). Например, у пациента, описанного Шульманом в 1960 г., к возрасту 44 лет развилась уремия [5]. Развитие терминальной стадии ХБП в отдалённом периоде описано в ряде других публикаций [19, 33]. Экспериментальные данные заставляют предположить при врождённом отсутствии ADAMTS13 высокий риск развития с возрастом сердечно-сосудистых осложнений [11, 18]. Недавно была получена рекомбинантная ADAMTS13 [2, 41-43], которая продемонстрировала высокую эффективность у ADAMTS13 нокаут мышей, поэтому можно надеяться на появление в ближайшем будущем терапевтического средства более эффективного и безопасного, чем инфузии СЗП [45].

### **Клиническое наблюдение**

7-летний мальчик поступил в апреле 2016 г. в ГБУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга в связи с общей слабостью, головными болями, выраженной бледностью кожи и слизистых, петехиями и экхимозами на туловище и конечностях.

#### *Из анамнеза:*

Дата рождения 12.12.2008 г. при сроке гестации 40 недель, от третьих неосложнённых родов. Национальность – русский. Брак близкородственный – родители являются двоюродными сибсами. Старший брат ребёнка умер в возрасте 10 дней в 2003 г. от неясных причин. Старшая сестра 16 лет и родители пациента здоровы. При рождении вес 3000 грамм, рост 50 см. Ранний неонатальный период протекал с выраженной гипербилирубинемией в связи с чем в роддоме были назначены гемотрансфузии, объём которых не отражён в медицинской документации. До 2-х лет считался здоровым. Однако при анализе

амбулаторной карты выяснено, что с 2-х месяцев у ребёнка отмечалась постоянная лёгкая тромбоцитопения  $100-120 \times 10^9/\text{л}$  и неотяжёлая анемия с  $\text{Hb}$  90-100 г/л. В 2-летнем возрасте впервые появились петехии и экхимозы на коже туловища и конечностей. В общем анализе крови (ОАК) была выявлена тромбоцитопения  $60 \times 10^9/\text{л}$  и анемия с  $\text{Hb}$  71 г/л. Была диагностирована идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), пациент получал лечение курсом внутривенного IgG и коротким курсом пероральных стероидов. Эффекта от этой терапии не было и в дальнейшем, в связи с отсутствием опасных геморрагических проявлений, ребёнок находился под наблюдением без медикаментозного лечения. Тромбоцитопения в сочетании с анемией сохранялись. В апреле 2015 г. в возрасте 6 лет у ребёнка отмечалось снижение тромбоцитов до  $40 \times 10^9/\text{л}$ . На этом фоне развился эпизод желудочно-кровотечения, которое было купировано переливанием СЗП, после чего впервые в жизни уровень тромбоцитов периферической крови достиг  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Однако нормализация показателя тромбоцитов оказалась транзиторной и через месяц вновь развилась тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов  $65 \times 10^9/\text{л}$  и анемией с  $\text{Hb}$  82 г/л.

В ноябре 2015 г. был доказан гемолитический характер анемии. Отмечалось повышение непрямого билирубина до 35 мкмоль/л, повышение уровня ЛДГ до 1407 Е/л, выявлен ретикулоцитоз 2,7%. В общем анализе мочи (ОАМ) отмечалась постоянная небольшая протеинурия в концентрации 0,155-0,233 г/л, которую распенили как осложнение гемолиза. Ребёнку вновь был назначен курс внутривенного IgG, который не привёл к улучшению показателей периферической крови. Сохранялась выраженная тромбоцитопения и анемия, рецидивировал кожный геморрагический синдром. В конце марта 2016 г. был госпитализирован в ГБУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга с жалобами на слабость, головные боли, выраженную бледность кожи и слизистых, геморрагии на туловище и конечностях. В ОАК  $\text{Hb}$  40 г/л, эритроциты  $1,99 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $29 \times 10^9/\text{л}$ . В мазке периферической крови найдены шизоциты 7-10%. Ретикулоцитоз – 6%. Группа крови 0(1) Rh (+).

В биохимическом анализе крови – мочевина 14,4 ммоль/л, креатинин 130 мкмоль/л, непрямым билирубин 52 мкмоль/л, АЛТ – 8 Е/л, АСТ – 41 Е/л, ЛДГ – 3200 Е/л (<430), комплемент фактор 3 (С3) – 78,6 мг/дл (90-180), комплемент фактор 4 (С4) – 20,4 мг/дл (10-40).

Коагулограмма: АЧТВ 34 секунды (24-35), протромбиновый индекс 72% (70-120), фибриноген 2,18 г/л (1,8-4,0), Д-димер 0,13 мкг/мл (0-0,55). Пункция костного мозга выявила гипертрофию мегакариоцитарного ростка. Исследование маркеров аутоиммунных заболеваний дало негативные результаты: антиядерные антитела – 0,5 Ед/мл (<1,5),

антитела к двуспиральной ДНК – 5 Ед/мл (<25), антитела к односпиральной ДНК – отрицательные, прямая реакция Кумбса отрицательная. Отмечалась стойкая протеинурия. В ОАМ белок в концентрации 2,56 г/л, эритроциты 5-7 в п/зр. Суточная протеинурия 1,6 г/л. УЗИ выявило диффузное повышение эхогенности паренхимы почек.

У пациента был предположен синдром Фишера-Эванса (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура в сочетании с аутоиммунной гемолитической анемией). Ребёнку было назначено однократное переливание эритромассы и три ежедневных внутривенных введения метилпреднизолона в дозе 250 мг на одно введение. В связи с отсутствием эффекта от терапии, отрицательной реакцией Кумбса и большим количеством шизоцитов в мазке периферической крови диагноз синдрома Фишера-Эванса был подвергнут сомнению. В лабораторию общей физиологии Института Биологии Развития им. Кольцова г. Москва была отправлена замороженная цитратная плазма пациента для определения активности ADAMTS13. 20.04.2016 г. был получен результат: активность ADAMTS13 менее 1%. Ингибиторные антитела к ADAMTS13 не обнаружены. В лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного Центра Здоровья Детей г. Москва было проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1-29) гена ADAMTS13, а также прилегающие интронные области. В экзоне 08 обнаружена не описанная ранее делеция с.943\_974del в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и аминокислотной замене p.Phe315Glnfs\*64. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual) эта мутация является патогенной, приводящей к нарушению функции белка. Таким образом, была диагностирована врождённая ТТП. Ребёнку были назначены инфузии СЗП по 10 мл/кг в течение 2-х дней подряд. Отмечался быстрый положительный эффект. На следующий день отмечалось значительное улучшение самочувствия пациента. Через 2 дня после введения плазмы уровень тромбоцитов достиг  $220 \times 10^9/\text{л}$ , ЛДГ снизилось до 700 Е/л. Отмечалось постепенное повышение уровня гемоглобина периферической крови. Через неделю отмечалось снижение протеинурии до 300 мг в сутки, уровень креатинина снизился до 60 мкмоль/л. Ещё через несколько дней ребёнок был выписан из стационара с уровнем тромбоцитов  $350 \times 10^9/\text{л}$  и ЛДГ – 380 Е/л. Было рекомендовано в медицинском учреждении по месту жительства проводить профилактические инфузии СЗП в дозе 10 мл/кг каждые 2 недели с интенсификацией этой терапии при интеркуррентных заболеваниях и/или при появлении первых признаков рецидива ТТП.

## Обсуждение

Диагноз ТМА устанавливается на основании двух основных признаков: 1) у пациента должна быть тромбоцитопения; 2) должны быть проявления МАГА, под которыми понимают гемолитическую анемию с наличием шизоцитов (фрагментированных эритроцитов) в периферическом сосудистом русле при отрицательной реакции Кумбса [20]. Другие универсальные лабораторные маркёры гемолиза, такие как высокий уровень ЛДГ и низкий уровень гаптоглобина, также отмечаются при МАГА [20]. После выявления у пациента сочетания тромбоцитопении и МАГА перед врачом возникает более сложная задача: установить точную причину ТМА.

Решение этой задачи требует развёрнутого клинического и лабораторного обследования, особенно у взрослых пациентов, у которых в дифференциальную диагностику включается широкий круг заболеваний, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), ДВС-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), злокачественная гипертензия, осложнения беременности (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром), системная красная волчанка, злокачественные опухоли и др [20]. Кроме того, ТМА может быть ассоциирована с приёмом целого ряда медикаментов (иммуносупрессанты, тиклопидин, химиотерапевтические препараты) и с трансплантацией органов [20]. У детей перечень возможных причин ТМА значительно меньше, а в случае нашего пациента анализ анамнестических и лабораторных данных позволил остановиться, прежде всего, на дифференциальной диагностике между ТТП и ГУС. В подобной ситуации следует обратить особое внимание на анализ целого ряда возможных клинических проявлений со стороны, прежде всего, трёх органов и систем [27]. Во-первых, важно ответить на вопрос о том, имеются ли признаки поражения центральной нервной системы: головная боль, головокружение, потеря памяти, нарушение сознания, парезы, судороги. Во-вторых, необходимо оценить присутствуют ли признаки повреждения почек (снижение диуреза, повышения уровня креатинина сыворотки, патологические изменения анализа мочи). В-третьих, следует выяснить наличие патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея ( $\pm$  кровь), абдоминальный болевой синдром, тошнота и рвота.

Подобная клиническая оценка важна не только для понимания картины болезни в целом, но и для дифференциальной диагностики [27]. В то же время, это не принижает значения методов лабораторного обследования, так как большинство перечисленных выше клинических симптомов не являются патогномоничными для того или иного вида ТМА. Например, диарея, считаясь обязатель-

ным признаком типичного ГУС (тГУС), может также присутствовать и при ТТП, и при атипичном ГУС (аГУС), выступая при этих заболеваниях либо в качестве провоцирующего фактора, либо в качестве симптома самой ТМА [20, 27]. Следующие лабораторные исследования очень помогают в процессе дифференциальной диагностики. Образование микротромбов при ТТП связано с активацией тромбоцитов крупными мультимерами ФВБ, при ГУС развитие ТМА вызвано повреждением эндотелия, что, в отличие от ДВС-синдрома, не связано с явной активацией коагуляционного звена гемостаза. Поэтому при этих заболеваниях остаются нормальными протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена плазмы [20, 27]. Для ТТП обычно характерно преобладание степени тяжести тромбоцитопении (тромбоцитопения обычно ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$ ) над степенью выраженности острого повреждения почек (креатинин обычно ниже 150-200 мкмоль/л). Для ГУС типичны обратные взаимоотношения: тромбоцитопения выше  $30 \times 10^9/\text{л}$ , а уровень креатинина сыворотки выше 150-200 мкмоль/л [20, 27]. У нашего пациента заболевание длилось более 5 лет и не сопровождалось диареей, что позволило исключить тГУС и остановиться на дифференциальном диагнозе между ТТП и аГУС. На этом этапе крайне важным было определение активности ADAMTS13. Для данного исследования необходима замороженная цитратная плазма пациента, взятая до начала терапии инфузиями донорской плазмы, которые повышают активность ADAMTS13. У нашего пациента был выявлен тяжёлый дефицит ADAMTS13, после чего референсная лаборатория выполнила тест на определение ингибиторных аутоантител к этой протеазе. Отсутствие аутоантител доказало врождённый дефицит ADAMTS13. Диагноз был подтверждён молекулярно-генетическим исследованием, обнаружившим в гомозиготном состоянии делецию c.943\_974del в гене ADAMTS13.

Данный клинический случай демонстрирует важность точного диагноза при врождённой ТТП. Нашему пациенту на протяжении нескольких лет ошибочно диагностировали ИТП и синдром Фишера-Эванса, в результате чего ему назначались курсы внутривенного иммуноглобулина и стероидов. Подобная терапия оказалась абсолютно бесполезной и не предотвратила развития опасных для жизни рецидивов болезни. После того, как правильный диагноз был установлен, ребёнку были назначены инфузии СЗП, которые продемонстрировали высокую эффективность. В связи с персистированием тромбоцитопении и анемии на протяжении всей жизни ребёнка, развитием тяжёлых рецидивов и ренальных осложнений, глубоким дефицитом ADAMTS13 (активность менее 1%) мы приняли решение о назначении нашему пациенту регулярных профилактических инфузий СЗП каждые 2 недели. Мы считаем,



что польза от такой терапии в данном конкретном случае значительно превышает возможные негативные последствия. К моменту подготовки данной статьи к печати у ребёнка сохранялось удовлетворительное самочувствие и нормальный ОАК. Единственным отклонением в анализах была небольшая протеинурия (100-150 мг в сутки). В связи со всем вышесказанным мы намерены продолжить подобную терапию до тех пор, пока не станет доступной рекомбинантная ADAMTS13.

**Молекулярно-генетическое исследование выполнено при поддержке Гранта Российского Научного Фонда 14-15-00994.**

**Molecular genetic investigation supported with Russian Scientific Foundation grant 14-15-00994**

### Литература

1. *Н.А. Козловская, Е.Ю. Хафизова, Л.А. Боброва и др.* Роль дефицита ADAMTS13 в развитии тромбозов микроциркуляторного русла почек, не ассоциированных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая нефрология*. 2011. 6: 25-31.
2. *Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B. et al.* ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic-thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haematol*. 2003. 120: 821-824.
3. *Banno F, Kokame K, Okuda T. et al.* Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006. 107(8): 3161-6.
4. *Barbot J, Costa E, Guerra M. et al.* Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol*. 2001. 113: 649.
5. *Bennett M, Chubar Y, Gavish I. et al.* Experiences in a family with the Upshaw-Schulman syndrome over a 44-year period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014. 20: 296.
6. *Bernardo A, Ball C, Nolasco L. et al.* Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004. 104(1): 100-6.
7. *Camilleri RS, Cohen H, Mackie IJ. et al.* Prevalence of the ADAMTS-13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2008. 6(2): 331-8.
8. *Camilleri RS, Scully M, Thomas M. et al.* A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost*. 2012. 10(9): 1792-801.
9. *Chow TW, Hellums JD, Moake JL. et al.* Shear stress-induced von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib initiates calcium influx associated with aggregation. *Blood*. 1992. 80(1): 113-20.
10. *Dacie JV, Mollison PL, Richardson N. et al.* Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med*. 1953. 22(85): 79-98.
11. *De Meyer SF, Savchenko AS, Haas MS. et al.* Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood*. 2012. 120 (26): 5217-23.
12. *Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B. et al.* Purification of human von Willebrand factor cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001. (6): 1662-6.
13. *Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A. et al.* Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011. 9 Suppl 1: 283-301.
14. *Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. et al.* Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol*. 2002. 75(1): 25-34.
15. *Furlan M, Robles R, Lamie B.* Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996. 87: 4223-4234.
16. *Furlan M, Robles R, Morselli B. et al.* Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1999. 81(1): 8-13.
17. *Furlan M, Robles R, Solenthaler M. et al.* Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997. 89(9): 3097-103.
18. *Gandhi C, Motto DG, Jensen M. et al.* ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood* 2012; 120:5224.
19. *George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR. et al.* The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry: the Swiss connection. *Eur J Haematol*. 2008. 80(4): 277-86.
20. *George JN, Nester CM.* Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014. 371(7): 654-66.
21. *Hassenpflug WA, Budde U, Schneppenheim S.* Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Thromb Hemost*. 2014. 40(4): 487-92.
22. *Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD. et al.* Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2001. 74(1): 101-8.
23. *Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. et al.* Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost*. 2011. 9(8): 1654-6.
24. *Kokame K, Matsumoto M, Soejima K. et al.* Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002. 99(18): 11902-7.
25. *Lery GG, Nichols WC, Lian EC. et al.* Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001. 413(6855): 488-94.
26. *Lippok S, Radtke M, Obser T. et al.* Shear-Induced Unfolding and Enzymatic Cleavage of Full-Length VWF Multimers. *Biophys J*. 2016. 110(3): 545-54.
27. *Loirat C, Coppo P, Veyradier A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013. 25(2): 216-24.

28. Lotta LA, Garagiola I, Palla R. *et al.* ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010. 31(1): 11-9.
29. Lotta LA, Mariani M, Consonni D. *et al.* Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2010. 151(5): 488-94.
30. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ. *et al.* Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012. 120(2): 440-8.
31. Ma E, Li YH, Kwok J. *et al.* ADAMTS13 mutation analysis in Chinese patients with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenia purpura. *HK J Paediatr.* 2006. 11: 22-7.
32. Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y. *et al.* Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie.* 2013. 33(2): 138-43.
33. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M. *et al.* Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol.* 2013. 14: 156.
34. Miura M, Koizumi S, Miyazaki H. Thrombopoietin in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood.* 1997. 89(12): 4663-4.
35. Miura M, Koizumi S, Nakamura K. *et al.* Efficacy of several plasma components in a young boy with chronic thrombocytopenia and hemolytic anemia who responds repeatedly to normal plasma infusions. *Am J Hematol.* 1984. 17(3): 307-19.
36. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M. *et al.* ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Hamostaseologie.* 2013. 33(2): 131-7.
37. Moake JL, Rudy CK, Troll JH. *et al.* Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982. 307(23): 1432-5.
38. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M. *et al.* Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012. 119(24): 5888-97.
39. Monnens LA, Retera RJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. *J Pediatr.* 1967. 71(1): 118-23.
40. Noris M, Bucchioni S, Galbusera M. *et al.* Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS 13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16: 1177-1183.
41. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C. *et al.* Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost.* 2011: 9:936.
42. Plaimauer B, Scheiflinger F. Expression and characterization of recombinant human ADAMTS-13. *Semin Hematol.* 2004: 41:24.
43. Plaimauer B, Zimmermann K, Volkel D. *et al.* Cloning, expression, and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13). *Blood.* 2002. 100(10): 3626-32.
44. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008. 112(1): 11-8.
45. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C. *et al.* A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood.* 2012. 119(25): 6128-35.
46. Schulman I, Pieve M, Luken A. *et al.* Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960. 16: 943-57.
47. Scully M, Thomas M, Underwood M. *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014. 124: 211.
48. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK. *et al.* Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood.* 1996. 88(8): 2939-50.
49. Soejima K, Mimura N, Hirashima M. *et al.* A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* 2001. 130(4): 475-80.
50. Tanabe S, Yagi H, Kimura T. *et al.* Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses. *Int J Hematol.* 2012. 96(6): 789-97.
51. Tsai HM. (1996) Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996. 87: 4235-4244.
52. Upshaw Jr JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978. 298(24): 1350-2.
53. Veyradier A, Lavergne JM, Ribba AS. *et al.* Ten candidate ADAMTS13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *J Thromb Haemost.* 2004. 2: 424-429.
54. Von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA. *et al.* Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res.* 2015. 135. Suppl 1: 30-3.
55. Von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost.* 2016. 14(1): 73-82.
56. Wallace DC, Lovric A, Clubb JS. *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in four siblings. *Am J Med.* 1975. 58(5): 724-34.
57. Williams LA, Marques MB. Pathology Consultation on the Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies (TMAs). *Am J Clin Pathol.* 2016. 145(2): 158-65.
58. Yagi H, Konno M, Kinoshita S. *et al.* Plasma of patients with Upshaw-Schulman syndrome, a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease activity, enhances the aggregation of normal platelets under high shear stress. *Br J Haematol.* 2001. 115(4): 991-7.
59. Zheng X, Chung D, Takayama TK. *et al.* Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001. 276(44): 41059-63.

Дата получения статьи: 30.05.2016

Дата принятия к печати: 19.08.2016