

Клиническое наблюдение пациента с тромботической тромбоцитопенической пурпурой с поражением почек и кишечника

А.Г. Столяр¹, П.В. Авдонин², И.Е. Валамина³, Е.С. Столяревич^{4,5}

¹ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

²Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, Москва, Россия;

³Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведено краткое описание редкого заболевания – тромботической тромбоцитопенической пурпуры (болезни Мошковица), в основе которого лежит дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13, приводящий к развитию тромботической микроангиопатии с поражением жизненно важных органов. Также в статье приведено описание клинического наблюдения пациента с болезнью Мошковица. Особенности приведенного наблюдения являются вовлечение в патологический процесс почек и кишечника, тогда как в классических описаниях данного заболевания отмечается преимущественное поражение центральной нервной системы, а также генетическая форма заболевания.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая микроангиопатия, болезнь Мошковица, ADAMTS-13.

Для цитирования: Столяр А.Г., Авдонин П.В., Валамина И.Е., Столяревич Е.С. Клиническое наблюдение пациента с тромботической тромбоцитопенической пурпурой с поражением почек и кишечника. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 106–110. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000131

Clinical observation of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura with renal and intestinal lesions

A.G. Stolyar¹, P.V. Avdonin², I.E. Valamina³, E.S. Stolyarevich^{4,5}

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia;

²Koltsov Institute of developmental biology, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

⁵Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The article presents a brief description of a rare disease – thrombotic thrombocytopenic purpura (Moshkovits-disease), which is based on the deficiency of ADAMTS-13 metalloproteinase, leading to the development of thrombotic microangiopathy with the defeat of vital organs. The article also describes the clinical observation of a patient with the Moshkovits-disease. The features of the above observation are involvement in the pathological process of the kidneys and intestines, while in the classical descriptions of the disease there is a predominant lesion of the Central nervous system, as well as the genetic form of the disease.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy, Moshkovits-disease, ADAMTS-13.

For citation: Stolyar A.G., Avdonin P.V., Valamina I.E., Stolyarevich E.S. Clinical observation of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura with renal and intestinal lesions. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 106–110. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000131

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое АД

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

САД – систолическое АД

СЗП – свежемороженая плазма

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭхоКГ – эхокардиография

ADAMTS-13 – металлопротеиназа (disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое заболевание, характеризующееся тромбозами микроциркуляторного русла и проявляющееся, как правило, тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), неврологическими симптомами, геморрагическими кожными высыпаниями, поражением почек, лихорадкой [1, 2]. Первое описание этой болезни принадлежит Eli Moschowitz, который в 1924 г. наблюдал девушку с анемией, петехиями на коже и параличом, которая впала в кому и быстро погибла [3]. При патологоанатомическом исследовании в артериолах и капиллярах погибшей были обнаружены тромбы.

Е. Moschowitz выдвинул гипотезу о наличии некоего яда с агглютинативными и гемолитическими свойствами, который и явился причиной заболевания.

ТТП относится к группе заболеваний, которые называются тромботической микроангиопатией (ТМА) [4]. Синдром ТМА включает в себя тромбоцитопению, МАГА, фрагментацию эритроцитов (шизоцитоз) и гемолиз. Морфологически ТМА представляет собой утолщение стенок сосудов с эндотелиальным набуханием и отделением эндотелиальных клеток от основной мембраны, а также образованием микротромбов как артериальных, так и капиллярных [5]. К группе ТМА относятся ТТП,

гемолитикоуремический синдром (типичный и атипичный), катастрофический антифосфолипидный синдром.

ТПП достаточно сложно было отличить от других вариантов ТМА, пока не был расшифрован патогенез этой болезни, а именно при ТПП отмечается выраженный дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13) [6]. ADAMTS-13 синтезируется преимущественно в печени, расщепляя сверхкрупные молекулы фактора фон Виллебранда и препятствуя тем самым тромбообразованию [4, 7, 8]. Для ТПП характерно снижение активности ADAMTS-13 в крови до уровня менее 10%. Дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 может быть как генетической природы – дефект гена ADAMTS-13, так и аутоиммунной – наличие ингибиторных антител против ADAMTS-13 [9–13].

Согласно данным французского национального реестра, распространенность ТПП во Франции составляет 13 случаев на 1 млн населения [14]. Частота ТПП и гемолитического уремического синдрома, стандартизованная по возрасту, в Соединенном Королевстве оценивается в 2,2 случая на 1 млн населения, а в Саскачеване, Канада, этот показатель составляет 3,2 случая на 1 млн населения в год [15]. Сообщается также о преобладании женщин при ТПП примерно в соотношении 2:1 [2].

Летальность при ТПП без лечения достигает 90%. Применение плазмообмена снижает уровень летальности до 10–20% [2].

Таким образом, актуальность проблемы ТПП определяется как тяжестью клинических проявлений данного заболевания, так и значительным уровнем летальности. Ситуация отягощается редкостью этой патологии. В этой связи описание каждого конкретного клинического наблюдения ТПП на сегодняшний день представляет существенный интерес для широкого круга врачей.

Клиническое наблюдение

Пациент П. впервые попал в поле зрения нефролога в возрасте 30 лет. Со слов пациента, в 18 лет во время прохождения призывной комиссии у него обнаружили изменения в анализах мочи (какие именно, уточнить невозможно). В связи с этим в армии не служил. Работал электросварщиком. При плановых профосмотрах в анализах мочи обнаруживалась эритроцитурия (документальные данные не сохранились).

В ноябре 2017 г. (в возрасте 30 лет) обнаружены протеинурия высокого уровня (3,0 г/л) и повышение креатинина сыворотки до 150 мкмоль/л, после чего пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение Свердловской областной клинической больницы №1 г. Екатеринбург (07.12.2017). Выполнена биопсия почки.

Первый анализ гистологических препаратов был следующим. Проведены окраски гематоксилином и эозином, ШИК-реакция, трихром по Массону. В нефробиоптате представлен фрагмент коркового и мозгового слоев, пред-

ставлено 4 клубочка, из них 2 клубочка гиалинизированы, еще 2 – с крупными участками межпетлевого склероза (до 2/3 капиллярных петель), небольшой пролиферацией мезангиоцитов. Гломерулярные базальные мембраны вне зон склероза, не утолщены. В интерстиции коркового и мозгового слоев – крупные фокусы склероза, тубулярная субатрофия, неравномерная инфильтрация лимфоцитами, гиастоцитами. Отмечается выраженная гипертоническая нефроангиопатия. Окраска конго-красным на амилоид отрицательная. Заключение: в пределах биоптата отмечаются начальные признаки фибропластической трансформации почечной ткани – тотальный гломерулосклероз – 50% клубочков биоптата, выраженный интерстициальный склероз. Гипертоническая нефроангиопатия. Достоверно уточнить морфологический вариант хронического гломерулонефрита по материалу не представляется возможным.

При поступлении в отделение у пациента снижено количество тромбоцитов в крови ($140 \times 10^9/\text{л}$), а при выписке из стационара количество тромбоцитов уменьшилось до $100 \times 10^9/\text{л}$.

Через 12 дней (с 10.01.2018) у пациента появились боли в животе по типу спастического колита. Больной госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства, где 12.01.2018 проведена диагностическая лапароскопия. Данных, свидетельствующих о перитоните, катастрофе в брюшной полости, не получено.

24.01.2018 пациент повторно поступил в нефрологическое отделение. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную слабость и боли в животе. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожи и слизистых, а также болезненность при пальпации живота, преимущественно по ходу толстой кишки. Боли в животе сохранялись и не снимались спазмолитическими и обезболивающими препаратами.

По данным лабораторных исследований обнаружены: анемия – гемоглобин 80 г/л, снизившийся до 65 г/л в течение 10 дней, тромбоцитопения – число тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ со снижением до $23 \times 10^9/\text{л}$, а также шизоцитоз до 4% и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 825 Ед/л (норма 250 Ед/л). Определено содержание гаптоглобина в крови для подтверждения наличия гемоллиза $< 0,1$ г/л (норма 0,3–2,0 г/л). Таким образом, выявлены все лабораторные проявления ТМА. Также обнаружены выраженная протеинурия до 3,7 г/л и повышение креатинина сыворотки – 350 мкмоль/л.

При колоноскопии оказалось, что слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки содержит единичные геморрагические эрозии, а в слепой, поперечной ободочной кишке имеются множественные язвы, округлые, плоские, диаметром 0,4–0,5 см с фибрином на дне, с ярко-красными краями. В восходящей ободочной и поперечной ободочной кишке обнаружены множественные язвы от 0,7 до 2,0 см с плоским дном, покрытым грязно-желтого цвета фибрином, с ярко-красными травматичными краями. Эндоскопистом дано заключение: эрозивно-язвенная колопатия (дифференциальный диагноз уремической колопатии и болезни Крона).

При гистологическом исследовании биопсии толстой кишки отмечено, что фрагменты слизистой оболочки тер-

Сведения об авторах:

Авдонин Павел Владимирович – д.м.н., проф., руководитель лаб. физиологии рецепторов Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Валамина Ирина Евгеньевна – к.м.н., зав. гистологической лаб. Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета Минздрава России

Столяревич Екатерина Сергеевна – д.м.н., проф., патологоанатомическое отделение ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; каф. нефрологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Контактная информация:

Столяр Алексей Геннадьевич – д.м.н., зав. отделением нефрологии ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», тел.: 8(343)351-16-76; e-mail: ambr375@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2485-9464

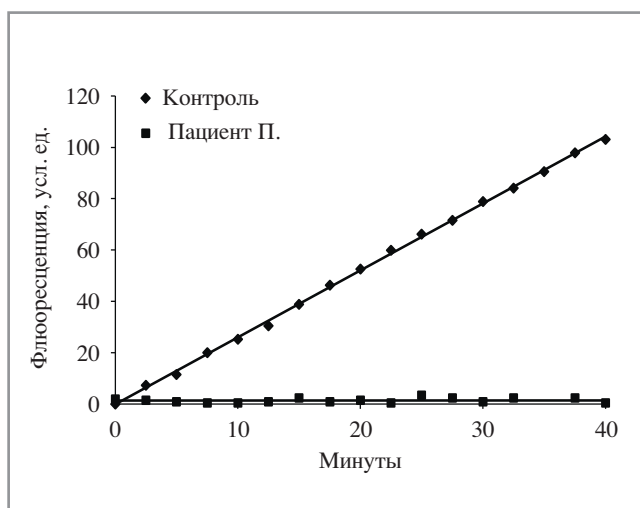


Рис. 1. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови пациента П.

Активность ADAMTS-13 составила менее 2% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определялась по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS-13 FRET5-VWF73 (05.02.2018).

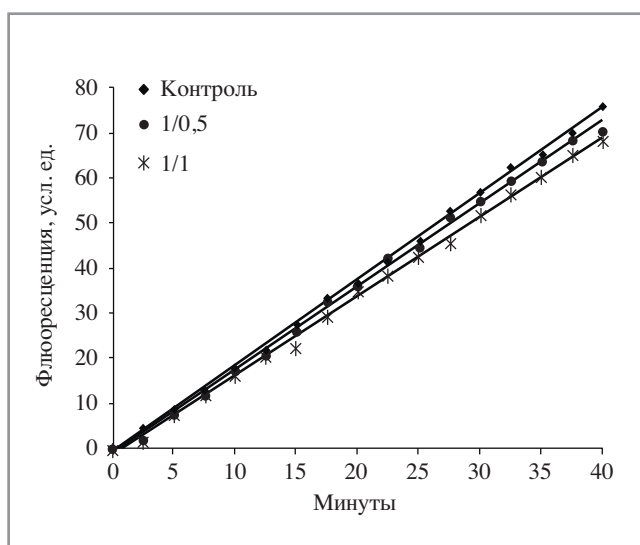


Рис. 2. Определение ингибиторных антител против металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови пациента П.

Значимого количества ингибиторных антител не выявлено. Антитела определялись по подавлению активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в контрольной плазме при смешивании ее с плазмой пациента П. в соотношениях 1/1 и 1/0,5 (05.02.2018).

минального отдела толстой кишки имеют слабое хроническое воспаление, а с краев язвы восходящего отдела ободочной кишки – фрагменты грануляционной ткани с полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии в антральном отделе и нижней трети желудка обнаружены единичные эрозии диаметром около 2 мм, ангиэктазии диаметром около 2 мм, а также бульбит и рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки продемонстрировали отсутствие изменений в легких и средостении. При проведении КТ органов брюшной полости без контрастного усиления обнаружены следы свободной жидкости в полости малого таза, утолщение стенок ободочной кишки. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости патологических изменений не выявлено. Размеры почек составили: правая почка – 103×47 мм, левая – 106×47 мм. Констатированы диффузные изменения паренхимы обеих почек. При ультразвуковой доплерографии почечных артерий данных о стенозе не получено, но выявлен кровоток с высоким периферическим сопротивлением и незначительное снижение линейной скорости кровотока в паренхиме обеих почек. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, митральная и аортальная регургитация I степени.

В связи с констатацией ТМА со 02.02.2018 начали «плазмотерапию» – трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) сначала ежедневно в объеме 400–450 мл в течение недели, далее через день. Отмечалось быстрое купирование болей в животе: в течение 2 дней после начала «плазмотерапии». Следует отметить, что в дальнейшем боли в животе у пациента не рецидивировали. Также с высокой скоростью (в течение недели после начала «плазмотерапии») отмечалось увеличение числа тромбоцитов с $20 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$ и снижение активности ЛДГ с 825 до 448 Ед/л.

При повторном анализе гистологических препаратов биоптата почки от декабря 2017 г. (с учетом новых клинических данных) получено следующее заключение: изменения в биоптате наиболее соответствуют хронической ТМА.

Проведено исследование активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови, которая оказалась очень низкой – 2% (рис. 1). Кровь взята до начала плазмотерапии. При этом ингибиторные антитела против ADAMTS-13 в плазме пациента не обнаружены (рис. 2). Таким образом, резкий дефицит ADAMTS-13 позволил сделать вывод, что пациент страдает ТТП (болезнью Мошковица), а отсутствие антител к данному фактору позволило предположить генетическую природу этого заболевания.

Гистологические препараты ткани почки передали для независимого заключения другому морфологу, который дал заключение: биопсия неадекватна, диффузный глобальный

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей и клинических событий пациента П.

Показатель	Декабрь 2017 г.	Январь 2018 г.	Февраль 2018 г.	Март 2018 г.	Апрель 2018 г.	Май 2018 г.
Тромбоциты, $\text{ед} \times 10^9/\text{л}$	100	23	150	Не определено	83	140
ЛДГ, Ед/л	Не определено	825	240	Не определено	417	238
АДАМТС-13, %	Не определено	2	30	Не определено	2	
Гемоглобин, г/л	121	65	124	Не определено	112	118
Креатинин сыворотки, $\text{мкмол}/\text{л}$	170	350	244	Не определено	294	238
Эрозивно-язвенный колит, эрозивный гастродуоденит	–	+	+	–	–	–
Плазмотерапия	–	–	+	–	+	+

и сегментарный гломерулосклероз, ишемическая нефропатия. Изменения сосудов малого калибра могут быть проявлением хронической ТМА либо гипертонического нефроангиосклероза. При отсутствии данных иммунофлюоресценции нельзя полностью исключить иммунокомплексную патологию как причину гломерулосклероза.

Пациент выписан домой под наблюдение терапевта с рекомендациями продолжить введение СЗП объемом 400–500 мл с частотой 1 раз в неделю. Однако в силу организационных затруднений трансфузии СЗП были прекращены. Пациент приступил к трудовой деятельности. Через 1,5 мес вновь госпитализирован в нефрологическое отделение для контроля состояния и лабораторных показателей. Вновь обнаружены тромбоцитопения ($83 \times 10^9/\text{л}$) и повышение активности ЛДГ (417 Ед/л), нарастание анемии (гемоглобин 112 г/л), появление шизоцитов в крови (2,5%). Таким образом, вновь констатировали ТМА. Отмечались увеличение креатинина сыворотки до 294 мкмоль/л и снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в крови до 2%. Пациенту возобновлена плазматерапия: за 14 дней проведено 6 трансфузий СЗП в объеме 400–450 мл каждая. После проведения повторной серии плазматерапии наблюдалась положительная динамика всех вышеперечисленных лабораторных показателей (табл. 1). Боли в животе больше не возобновлялись. При проведении контрольной колоноскопии эрозий и язв в толстой кишке не обнаружено.

Необходимо также отметить, что в течение всего периода наблюдения у пациента отмечалась выраженная артериальная гипертензия (АГ). В табл. 2 приводятся данные суточного мониторинга артериального давления (АД) от 26.04.2018, проведенного на фоне 4-компонентной антигипертензивной терапии (нифедипин, бисопролол, моксонидин, доксазозин). Регистрировалась умеренная систолическая АГ днем и тяжелая систолическая АГ ночью. Суточный ритм АД нарушен для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за счет преимущественного повышения АД в ночное время. Также несколько повышено значение пульсового АД.

В мае 2018 г. после значительного улучшения лабораторных показателей пациент выписан под наблюдение терапевта по месту жительства с рекомендациями продолжить «плазматерапию» по схеме: трансфузия СЗП в объеме 400–450 мл 1 раз в 10 дней, при снижении количества тромбоцитов в периферической крови менее $90 \times 10^9/\text{л}$ – проведение дополнительной трансфузии СЗП. Также даны рекомендации по освидетельствованию пациента в комиссии медико-социальной экспертизы (наличие признаков инвалидности) и изменению условий труда (противопоказана трудовая деятельность во вредных производственных условиях).

Обсуждение

Анализ приведенного клинического наблюдения позволяет утверждать, что наблюдаемый нами пациент страдает редким заболеванием – ТТП (болезнь Мошковица), что подтверждает выявленный у него выраженный дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 – 2%. По-видимому, в данном случае можно говорить о генетической природе заболевания, о чем свидетельствует отсутствие ингибиторной активности плазмы пациента к ADAMTS-13. К сожалению, на данный момент мы пока не имеем возможности проведения генетического анализа.

Еще одно обстоятельство, косвенно свидетельствующее о генетической природе заболевания, состоит в следующем. Явления ТМА в наблюдаемом случае уступают при применении трансфузий СЗП, тогда как при ТТП, обусловленной на-

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга АД пациента П.

Показатель	Период бодрствования	Период ночного сна
Среднее АД, мм рт. ст.	163/108	174/109
Максимальное САД, мм рт. ст.	191	191
Минимальное САД, мм рт. ст.	140	146
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	143	120
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	92	85
Нагрузка давлением для САД, %	100	100
Нагрузка давлением для ДАД, %	100	100
Вариабельность САД, мм рт. ст.	17 (высокая)	14
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12 (норма)	9
Суточный индекс САД, %	7 (найтпикер)	
Суточный индекс ДАД, %	1 (найтпикер)	
Среднее пульсовое АД /сут, мм рт. ст.	57 (норма <)	
ЧСС, от ударов в 1 мин до ударов в 1 мин	37–88	

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

личием антител к ADAMTS-13, вряд ли бы удавалось получить быстрый положительный эффект без применения плазмообмена, позволяющего, кроме восполнения дефицита ADAMTS-13, снижать титр антител против данного фактора.

Выявление выраженного дефицита ADAMTS-13 позволило исключить другие возможные причины ТМА: атипичный гемолитикоуремический синдром, антифосфолипидный синдром.

Кроме того, следует обратить внимание на зоны поражения патологическим процессом. Классические описания ТТП свидетельствуют о преимущественном поражении центральной нервной системы и несколько реже почек [1]. В представленном наблюдении первыми органами, вовлеченными в патологический процесс, по-видимому, были почки. В почках, согласно гистологическому исследованию, имелись проявления хронической ТМА. Но, тем не менее, оба гистолога, проводившие исследование почечного биоптата, не исключали наличия в почках двух патологических процессов: ТМА и хронического гломерулонефрита. Вторым органом, вовлеченным в патологический процесс, явился желудочно-кишечный тракт – преимущественно толстая кишка, что проявилось развитием в ней распространенного язвенного процесса. При этом поражения центральной нервной системы не наблюдалось.

Следующее обстоятельство, которое необходимо было бы отметить при анализе данного клинического наблюдения: ТМА заподозрена только после обнаружения повышенного уровня ЛДГ. Повышенный уровень ЛДГ позволил диагностировать наличие внутрисосудистого гемолиза и, таким образом, понять, что у пациента имеет место ТМА (гемолиз, тромбоцитопения, МАГА при отрицательной пробе Кумбса). Проведение дальнейшего диагностического поиска позволило выявить выраженный дефицит ADAMTS-13, характерный для ТТП.

Трансфузии СЗП позволили добиться как гематологического ответа (восстановление количества тромбоцитов), так и купирования болевого абдоминального синдрома, обусловленного эрозивно-язвенным поражением кишечника, вызванным ТТП, а также стабилизации концентрации креатинина сыворотки, т. е. дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности.

Заключение

В широкой клинической практике необходима настороженность в отношении ТМА, что особенно важно при лечении пациентов с системными поражениями (в частности, в сочетании с нефропатией) и тромбоцитопенией. В таких ситуациях требуется определение маркеров гемолиза (ЛДГ

и/или гаптоглобин), что позволяет убедиться в наличии ТМА, а при констатации ТМА далее провести необходимый дифференциально-диагностический ряд исследований, включая определение ADAMTS-13, которые позволяют определить нозологическую форму болезни.

Имеет смысл создания национального регистра пациентов с ТТП для расширения представлений о распространенности данной патологии, уточнения особенностей клинической картины, разработки рекомендаций по ее лечению.

Авторы Столяр А.Г., Валамина И.Е., Столяревич Е.С. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор Авдонин П.А. заявляет, что работа частично поддержана грантом РФФИ №17-04-01267

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836-46 [Medline]. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857
- Thrombotic thrombocytopenic purpura. <https://emedicine.medscape.com/article/206598-overview#a5> ссылка активна на 04.07.2018
- Moschowitz E. https://en.wikipedia.org/wiki/Eli_Moschowitz ссылка активна на 04.07.2018
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600. doi: 10.1056/NEJMra020528
- Benz K, Amann K. Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost*. 2009;101:265-70. doi: 10.1160/TH07-12-0761
- Feng Y, Li X, Xiao J, Li W, Liu J, Zeng X, Chen X, Chen S. ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis. *Int J Hematol*. 2016;104(5):534-9. doi: 10.1007/s 12185-016-2091-2
- Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto TA, Mori T, Wanaka A, Fukui H, et al. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood*. 2005;106(3):922-4. doi: 10.1182/blood-2005-01-0152
- Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol*. 2002;75(1):25-34. doi: 10.1007/BF02981975
- Epperla N, Hemauer K, Friedman KD, George JN, Foy P. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura related to a novel mutation in ADAMTS13 gene and management during pregnancy. *Am J Hematol*. 2016;28(10):24311. doi: 10.1002/ajh.24311
- Krabbe JG, Kemna EW, Strunk AL, Jobse PA, Kramer PA, Dikkeschei LD, van den Heuvel LP, Fijnheer R, Verdonck LF. Adult-onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura caused by a novel compound heterozygous mutation of the ADAMTS13 gene. *Int J Hematol*. 2015;102(4):477-81. doi: 10.1007/s12185-015-1849-2
- Kim HY, Lee KO, Yoo KH, Kim SH, Oh D, Kim HJ. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) caused by novel ADAMTS13 mutations. *Br J Haematol*. 2016; Apr;173(1):156-9. doi: 10.1111/bjh.13564
- Ferrari B, Cairo A, Pontiggia S, Mancini I, Masini L, Peyvandi F. Congenital and acquired ADAMTS13 deficiency: two mechanisms, one patient. *J Clin Apher*. 2015;30(4):252-6. doi: 10.1002/jca.21366
- Benevides TC, Orsi FA, Colella MP, Percout Pde O, Moura MS, Dias MA, Lins BD, Paula EV, Vassallo J, Annichino-Bizzachi J. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura due to antibody-mediated ADAMTS13 deficiency precipitated by a localized Castleman's disease: a case report. *Platelets*. 2015;26(3):263-6. doi: 10.3109/09537104.2014.904504
- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stephanian A, Coppo P, Veyradier A. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e237-45 [Medline]. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
- Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, Walker AM. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*. 2004 Mar;15(2):208-15 [Medline]. doi:10.1097/01.ede.000011327 3.14807.53

Поступила 02.11.2018