

От редакции

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинико-лабораторный синдром, в основе которого лежит аномальная агрегация тромбоцитов, повреждение эндотелия сосудов и окклюзия микроциркуляторного русла в результате воздействия различных факторов – как генетических, так и факторов внешней среды. В итоге развивается тромбоцитопения, микроангиопатический гемолиз и ишемическое повреждение жизненно важных органов, нередко с формированием полиорганной недостаточности.

Спектр заболеваний, ассоциированных с ТМА, включает не только классические нозологические формы – гемолитико-уремический синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, но и множество других состояний, таких как до- и послеродовая ОПН, преэклампсия–эклампсия, HELLP-синдром, склеродермия, системная красная волчанка, полимиозит, антифосфолипидный синдром, злокачественная артериальная гипертензия, генетически-обусловленные тромбофилии и др. Кроме того, ТМА может развиваться при некоторых инфекциях (ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция) и являться следствием воздействия целого ряда лекарственных препаратов. Поражение почек – наиболее часто встречающееся проявление ТМА, которое наряду с поражением ЦНС, печени, сердца и легких определяет прогноз заболевания.

В этой подборке мы хотим представить вашему вниманию два материала, иллюстрирующих особенности клинической картины, трудности диагностики и некоторые аспекты лечения различных вариантов ТМА.

Надеемся, что знакомство с представленными клиническими наблюдениями поможет в диагностике и лечении этой жизнеугрожающей патологии.

## Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: случай успешного лечения

**Е.С. Иванова, Н.А. Томилина, О.Л. Подкорытова, Л.Ю. Артюхина**  
**Городская клиническая больница № 52, Москва**  
**ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика**  
**В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития, Москва**  
**Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ**

## Thrombotic thrombocytopenic purpura; the case of successful treatment

**E.S. Ivanova, N.A. Tomilina, O.L. Podkorytova, L.Y. Artyukhina**  
**City hospital № 52, Moscow**  
**Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow**  
**Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federal Health Agency**

**Ключевые слова:** *тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, фактор Виллебранда, ADAMTS 13, плазмообмен, иммуносупрессивные препараты.*

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) является редким, угрожающим жизни заболеванием, которое характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопе-**

---

**Адрес для переписки:** 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница № 52, 1-е нефрологическое отделение  
**Телефон:** (499) 196-17-94. Иванова Екатерина Сергеевна  
**E-mail:** katherineiv@mail.ru

нией, неврологическими нарушениями, почечной недостаточностью и лихорадкой. В основе патогенеза ТТП – образование в артериолах и капиллярах тромбоцитарных тромбов вследствие тяжелого дефицита специфической металлопротеазы, ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I motif 13), расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда в плазме крови, что необходимо для предупреждения спонтанного тромбообразования в системе микроциркуляции. Прогноз ТТП значительно улучшился после введения в клиническую практику инфузий свежезамороженной плазмы или плазмообмена, которые привели к снижению летальности при этом заболевании с 90% до менее 20%. В настоящем сообщении приводится клиническое наблюдение 39-летней женщины с тяжелым течением острой ТТП, успешно леченной сеансами плазмообмена. В статье также приведены последние данные о патогенезе и лечении ТТП.

**Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare life-threatening disorder characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurological and renal abnormalities and fever. The pathogenesis TTP is related to a severe deficiency of specific metalloprotease, ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I motif 13) that cleaves the largest von Willebrand factor multimers in plasma and prevents the spontaneous formation of platelet thrombi in the microcirculation. Prognosis of TTP has been improved by plasma therapy decreasing the mortality rate from 90% to less than 20%. A case of severe acute TTP in 39-year-old woman, successfully treated with repeated plasma exchange is presented. Recent data on pathogenesis and treatment of TTP are briefly reviewed.**

**Key words:** *thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, von Willebrand factor, ADAMTS 13, plasma exchange, immunosuppressive agents.*

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) впервые была описана Eli Moschcowitz в 1924 году [39], когда на заседании Нью-Йоркского общества патологов была представлена история болезни 16-летней девочки с лихорадкой, анемией, болями в суставах, быстрым развитием острой левожелудочковой недостаточности, ишемического инсульта, комы и смерти. На вскрытии выявлены множественные гиалиновые тромбы в терминальных артериолах и капиллярах печени, сердца и почек.

К настоящему времени ТТП рассматривается как редкое, угрожающее жизни заболевание, относящееся к классу тромботических микроангиопатий.

Оно наблюдается с частотой 2–4 случая на 1 миллион населения в год и чаще развивается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:2–5:2). Пик заболеваемости приходится на третью и четвертую декады жизни [43].

При отсутствии патогенетической терапии летальность при ТТП достигает 90%. Однако эмпирическое лечение уже с 70-х годов прошлого века инфузиями плазмы и плазмообменом привело к значимому улучшению прогноза заболевания и снижению летальности до 20% и ниже. За последние годы значительно расширились представления о патогенезе ТТП. В частности, получены данные, обосновывающие патогенетическую роль плазмотерапии при этом заболевании и открывающие перспективы его еще более успешного лечения. В настоящем сообщении мы приводим случай тяжелого течения идиопатической ТТП, успешно леченной сеансами плазмообмена, с обзором современных представлений о механизмах развития этого заболевания.

**Пациентка** 39 лет, медицинская сестра. В 1990 году во время беременности перенесла гестоз (повышение АД до 140/90 мм рт. ст., отеки голеней, протеинурия). После родов АД оставалось на уровне 130–140/80–90 мм рт. ст. С середины 2008 года наблюдались маточные кровотечения, трактованные как дисфункциональные, в связи с чем неоднократно проводились лечебно-диагностические выскабливания.

07.01.2010 г. во время сезонной вспышки ОРВИ появились лихорадка до 38,5 °С, головные боли, миалгии, слабость. Принимала НПВС, арбидол. Через 3 дня температура тела нормализовалась,

однако слабость нарастала, появились тошнота и головокружение. В связи с этим 17.01.2010 г. была госпитализирована по СМП.

При поступлении состояние средней тяжести. Больная вялая, адинамичная, заторможенная. Жалобы на выраженную общую слабость, головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе. Кожные покровы бледные, склеры субиктеричны. Температура тела 36,6 °С. Отеков нет. ЧД 16 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 125/80 мм рт. ст. Со стороны сердца без особенностей. ЧСС 76 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

В общем анализе крови: гемоглобин 75 г/л, эритроциты  $2,62 \times 10^6$ , лейкоциты 13700 (п/я 14%, с/я 64%, л 17%, м 3%), СОЭ 22 мм/ч. В биохимическом анализе крови: креатинин 0,16 ммоль/л, мочевины 10,1 ммоль/л, билирубин общий 103 мкмоль/л, АСТ 122 ЕД/л, АЛТ 157 ЕД/л, щелочная фосфатаза 589 ЕД/л, амилаза 544 ЕД/л, холестерин 6,36 ммоль/л (табл.). В анализе мочи: относительная плотность 1012, белок 0,12 г/л, лейкоциты и эритроциты не обнаружены.

В приемном отделении констатированы анемия неясной этиологии и острый гепатит неясного генеза. Осмотрена неврологом: данных за острую очаговую патологию не выявлено. Госпитализирована в отделение гастроэнтерологии.

В течение 3 дней после госпитализации слабость и заторможенность усилились. Больная перестала самостоятельно передвигаться, появились слабость в кистях и стопах, онемение в руках и ногах, дизартрия. Повторно осмотрена неврологом, по заключению которого: больная ориентирована, не критична к своему состоянию. Движение глазных яблок ограничено в правых отведениях ОС. Лицо асимметрично. Язык – девиация вправо. Сухожильные рефлексы S = D, живые, на верхних конечностях мышечная сила в дистальных отделах 3,5 балла, в проксимальных отделах 3,5–4 балла; на нижних конечностях в проксимальных отделах – 2 балла, в дистальных отделах – 3 балла. Нарушение чувствительности по полиневритическому типу. Патологических знаков нет. Заподозрен синдром Гийена–Барре, и пациентка 20.01.2010 переведена в ОРИТ.

При поступлении в ОРИТ состояние ближе к тяжелому. Обращали на себя внимание бледность кожных покровов, субиктеричность склер, мелкие петехии на коже левого предплечья (на месте наложения манжеты), гематомы в местах венопункции. Температура тела 37,3 °С. По органам данные прежние. Однако лабораторно отмечены: еще более выраженная анемия (гемоглобин 67 г/л, эритроциты  $1,99 \times 10^6$ ), тромбоцитопения

Таблица

## Клинико-лабораторные данные пациентки за время стационарного лечения

	17.01.2010 г.	20.01.2010 г.	21.01.2010 г.	22.01.2010 г.	23.01.2010 г.	24.01.2010 г.	25.01.2010 г.	30.01.10	08.02.2010	19.02.2010
Неврологический статус	Госпитализация	Перевод в ОРИТ	Интубация, ИВЛ	ИВЛ	ИВЛ	ИВЛ	Экстубация	Психомоторное возбуждение	Перевод из ОРИТ	Выписка из стационара
Гемоглобин, г/л	Вялая, адинамичная, заторможенная	В сознании, ориентирована, не критична	Очаговые изменения в правой гемисфере, отек головного мозга	Кома 1	Кома 2, генерализованные судороги	Кома 2	Клиника ОНМК в левой гемисфере с явлениями отека головного мозга		Критична, адекватна, спокойная	
Тромбоциты	75	67	65	57	56	73	86	94	92	117
ЛДГ, ЕД/л		6000		8000	14 000	33 000	74 000	224 000	255 000	308 000
Билирубин, мкмоль/л	103	2340	49,6	50,4	23,7	24,3	827	680		371
АСТ, ЕД/л	122	53	46	54	28	32	45	42	18	27,9
АЛТ, ЕД/л	157	56	79	46	106	44	49	80	48	84
Креатинин, ммоль/л	0,16	0,18	0,18	0,17	0,18	0,15	0,15	0,09	0,09	0,08
Мочевина, ммоль/л	10,1	13	20	23,5	20,1	21,2	21,8	13,2	6,3	
Активность ADAMTS 13		Менее 1%							65%	
Ингибиторы ADAMTS 13		Обнаружены							Не обнаружены	
Лечение	Омес, карсил, креон	ПО 3000 мг, эр. масса 260 мг, метипред 375 мг в/в	ПО 2900 мг, эр. масса 495 мг, тромбомасса 150 мг, метипред 375 мг в/в, фрагмин 5 тыс. ед.	ПО 2510 мг, метипред 375 мг в/в, метропленем 3,0 г, офлоксацин 400 мг, фрагмин 5 тыс. ед.	ПО 2100 мг, метипред 375 мг в/в, метропленем 3,0 г, офлоксацин 400 мг, фрагмин 5 тыс. ед.	Инфузии СЗП 900 мл, метипред 375 мг в/в, метропленем 3,0 г, офлоксацин 400 мг, фрагмин 5 тыс. ед.	Инфузии СЗП 1150 мл, метипред 375 мг в/в, метропленем 3,0 г, офлоксацин 400 мг, фрагмин 5 тыс. ед.	Преднизолон 30 мг внутрь, фрагмин 5 тыс. ед.	Преднизолон 20 мг внутрь, фрагмин 5 тыс. ед.	Преднизолон 15 мг/сут

Примечания. ПО – плазмообмен, СЗП – свежезамороженная плазма.

(тромбоциты 6000), лейкоциты 15600 (п/я 10,5%, с/я 73%, л 12%, м 3%). СОЭ 20 мм/ч. В биохимическом анализе крови: креатинин 0,18 ммоль/л, мочевины 13,0 ммоль/л, общий белок 67 г/л, альбумин 39,7 г/л, билирубин общий 53,2 мкмоль/л (прямой 8,1 мкмоль/л), АСТ 53 ЕД/л, АЛТ 56 ЕД/л, щелочная фосфатаза 179 ЕД/л, ГТТ 35,2 ЕД/л, амилаза 142 ЕД/л, ЛДГ 2340 ЕД/л.

В анализе мочи: относительная плотность 1010, белок 0,15 г/л, лейкоциты до 10 в п/з, эритроциты 1–2–3 в п/з.

Острое развитие анемии при отсутствии данных за кровотечение, признаки внутрисосудистого гемолиза (ЛДГ 2340 ЕД/л) при тяжелой тромбоцитопении и прогрессирующих неврологических расстройствах и лишь весьма умеренном уровне азотемии позволили заподозрить ТТП. Взята кровь на фактор ADAMTS 13. Начаты: плазмообмен с замещением 3000 мл СЗП, инфузии эритроцитарной массы 260 мл, антисекреторная терапия, ингибиторы протеаз.

На следующий день, 21.01.2010 г., при осмотре неврологом в динамике отмечено появление очаговых изменений в правой гемисфере с явлениями отека головного мозга. В связи с нарастанием признаков отека мозга и появлением стволовой симптоматики больная переведена на ИВЛ (табл.).

На фоне ИВЛ продолжены сеансы плазмообмена с замещением 2900 мл СЗП, инфузии эритроцитарной массы 495 мл; введена тромбомасса (150 мл). К лечению добавлены метипред в виде пульсов по 375 мг/сут, а также фрагмин (5 тыс. ед/сут). Кроме того, учитывая, что заболевание могло быть спровоцировано респираторной вирусной инфекцией, к лечению добавлен зовиракс 750 мг/сут.

22.01.2010 г. температура тела повысилась до 40,5 °С. Усилились неврологические нарушения: уровень сознания – кома 1. При аускультации легких отмечено появление слева влажных мелкопузырчатых хрипов. Добавлена антибактериальная терапия (меропенем 3,0 г/сут, офлоксацин 400 мг/сут).

23.01.2010 (3-и сутки ИВЛ) уровень сознания – кома 2. После эпизода судорожной готовности (гипертонуса мышц рук, подергивания мимических мышц лица) развился генерализованный судорожный синдром. Лабораторно: тромбоциты 14000, гемоглобин 56 г/л. Были получены результаты исследования крови пациентки на ADAMTS 13, по данным которого активность металлопротеиназы ADAMTS 13 в плазме крови составила менее 1%, выявлен ингибитор активности ADAMTS 13. Продолжены сеансы плазмообмена, пульсовое введение метипреда, фрагмин, антибиотики.

К 25.01.2010 г. (9-й день стационарного лечения, 5 суток ИВЛ) суммарно после 4 ежедневных сеансов плазмообмена состояние улучшилось, восстановилось сознание, больная была экстубирована.

После экстубации: активных жалоб нет, больная не критична, плаксива, негативно настроена, имеются выраженные мнестические нарушения. По заключению невролога – клиника ОНМК в левой гемисфере с явлениями отека головного мозга. Лабораторно к этому времени: нарастание гемоглобина до 86 г/л, тромбоцитов до 74000, снижение ЛДГ до 827 ЕД/л, билирубина до 24,5 мкмоль/л. Уровень креатинина сыворотки крови 0,15 ммоль/л, уровень мочевины – 21,8 ммоль/л.

В течение следующих 4 дней плазмообмен заменен инфузиями СЗП объемом 900–1150 мл, которые продолжались до повышения уровня тромбоцитов крови до 147000, продолжен фрагмин по 5 тыс. ед/сут. Назначены преднизолон внутрь по 30 мг/сут, а также сосудистая и антиоксидантная терапия (мексидол, актовегин, глиатилин, кавинтон).

В дальнейшем у пациентки дважды (28.01.2010 и 30.01.2010) наблюдались эпизоды психомоторного возбуждения с развитием дезориентации и неадекватности поведения, затем постепенно

она стала активнее, более адекватной, критичной, регрессировали признаки правостороннего гемипареза, отмечено некоторое улучшение памяти.

Этому сопутствовала и положительная динамика лабораторных показателей: гемоглобин повысился до 112 г/л, число эритроцитов – до  $3,29 \times 10^6$ , тромбоцитов – до 276 000, нормализация уровня ЛДГ – 371 ЕД/л, билирубина общего – 7,8 мкмоль/л, АСТ – 18 ЕД/л, АЛТ – 48 ЕД/л, креатинина сыворотки крови – 0,08 ммоль/л, мочевины – 7,3 ммоль/л.

08.02.2010 повторно взят анализ крови на фактор ADAMTS 13: активность металлопротеиназы ADAMTS 13 составила 65%, ингибитор активности ADAMTS 13 не выявлен.

10.02.2010 г. выполнена МРТ головного мозга, которая выявила неравномерное расширение конвекситальных субарахноидальных пространств в проекции лобных долей; изменение МР-сигнала в виде точек, штрихов гиперинтенсивных на T2-взвешенных изображениях (расширенные периваскулярные пространства) в белом веществе семиовальных центров, в области подкорковых ядер, гиппокампа, ножек мозга; множественные, в том числе сливные, очаги глиоза ишемического генеза в белом веществе головного мозга.

19.02.2010 г., на 34-й день пребывания в стационаре, больная была выписана с диагнозом: «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура с преимущественным поражением ЦНС, почек и (возможно) печени». Рекомендовано дальнейшее постепенное снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут. При выписке гемоглобин 117 г/л, тромбоциты 308 000, ЛДГ 371 ЕД/л, креатинин крови 0,08 ммоль/л.

После выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно, однако жаловалась на некоторое расстройство памяти. 06.06.2010 г. преднизолон был отменен. При контроле 22.10.2010 г. жалоб нет. По органам без особенностей. В общем анализе крови: гемоглобин 153 г/л, эритроциты  $4,87 \times 10^6$ , лейкоциты 9700, тромбоциты 208 000. В биохимическом анализе крови: креатинин 0,08 ммоль/л, мочевины 6 ммоль/л, билирубин общий 14,5 мкмоль/л, АСТ 31,7 ЕД/л, АЛТ 51,1 ЕД/л, ЛДГ 342 ЕД/л.

Таким образом, описанное наблюдение демонстрирует классическую клиническую картину тяжелого варианта течения острой приобретенной ТТП – заболевания, которое, как и гемолитико-уремический синдром (ГУС), типичный (ассоциированный с диареей) или атипичный, относится к классу патологий, основным морфологическим субстратом которых является тромботическая микроангиопатия (ТМА).

Тромботическая микроангиопатия – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся системным, в том числе гломерулярным, микротромбообразованием с развитием тромбоцитопении потребления, гемолитической анемии с образованием фрагментированных эритроцитов и ишемическим повреждением органов. Степень лабораторных изменений (тромбоцитопения, фрагментированные эритроциты) отражает выраженность агрегации тромбоцитов в системе микроциркуляции. Фрагментированные эритроциты (шистоциты), вероятно, образуются в результате прохождения крови через турбулентные зоны системы микроциркуляции, которые подверглись частичной окклюзии тромбоцитарными агрегатами. Этот процесс вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию. Повышение ЛДГ в сыворотке крови в большей степени связано с ишемией или некрозом тканей, а не с лизированием эритроцитов [37].

При одинаковом морфологическом субстрате, однако, ТТП отличает от ГУС особенно тяжелое клиническое течение с практически неизбежным фатальным исходом при отсутствии лечения. В то же время применение ежедневных плазмообменов при ТТП приводит к ремиссии заболевания более чем в 90% случаев [6, 50], что явно контрастирует с часто неутешительными результатами лечения атипичного ГУС.

Полная классическая пентада клинических признаков ТТП включает в себя тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию, неврологические нарушения, почечную недостаточность и лихорадку. Именно эта симптоматика и имела место в представленном случае. Однако чаще наблюдается триада симптомов, которая ограничивается тяжелой тромбоцитопенией (с числом тромбоцитов часто менее 20 тыс. в мм<sup>3</sup> при острых эпизодах), микроангиопатической гемолитической анемией и неврологическими нарушениями [40].

При ТТП могут быть поражены практически все системы и органы, но по неизвестным причинам особенно уязвимы нервная система, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, сердце, легкие и сетчатка [38]. Только по клиническим признакам иногда бывает сложно различить атипичный ГУС и ТТП. Большинство клиницистов сходятся во мнении, что преимущественно экстраренальные проявления болезни, особенно поражение нервной системы, наиболее характерны для ТТП, в то время как тяжелое поражение почек более свойственно ГУС [37, 38]. Однако эти клинические различия весьма субъективны. Лишь новейшие молекулярные представления позволяют более четко отдифференцировать эти два клинических состояния, в основе которых, как уже отмечено выше, лежит сходная сосудистая патология, а именно ТМА.

По клиническому течению выделяются две подгруппы ТТП. Острая идиопатическая ТТП – наиболее часто встречающийся вариант, обычно наблюдается у взрослых в возрасте 20–60 лет, преимущественно у женщин, и характеризуется единственным острым эпизодом [38]. Именно этот вариант можно предполагать у описанной нами пациентки, хотя к моменту подготовки публикации прошел лишь небольшой срок после развития ремиссии, и нельзя исключить возможности последующего рецидивирующего течения заболевания. Последнее возможно у 10–30% больных [6, 38, 50].

Факторы, провоцирующие заболевание, удается установить лишь у небольшого процента пациентов. Они включают лекарственные препараты (чаще всего ингибиторы аденозиндифосфата, тиклопедин и клопидогрель) [36], беременность [25] и инфекции (особенно последняя стадия ВИЧ-инфекции) [61].

Другая подгруппа ТТП – хроническая рецидивирующая форма заболевания, для которой типично первое проявление в раннем детстве [22, 38]. Эту редкую форму болезни обычно трудно отдифференцировать от синдрома Upshaw–Schulman – врожденного заболевания, характеризующегося хронической тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и хорошим (хотя и временным) ответом на трансфузию свежзамороженной плазмы [19, 21, 65]. Разделение пациентов с идиопатическими и редкими хроническими рецидивирующими формами важно для определения механизмов, участвующих в патогенезе заболевания.

В основе патогенеза ТТП лежит дефицит металлопротеиназы ADAMTS 13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif 13), которая в норме расщепляет образуемые эндотелием крупные мультимеры фактора Виллебранда. Дефицит этого фермента приводит к циркуляции в плазме крови пациентов сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда с образованием в системе микроциркуляции тромбоцитарных тромбов. Дефицит ADAMTS 13 может быть обусловлен мутациями в гене ADAMTS 13 при редких врожденных формах ТТП (синдром Upshaw–Schulman) или появлением в циркуляции аутоантител к ADAMTS 13, являющихся его ингибиторами, что имеет место при более часто встречаемых приобретенных формах ТТП.

Физиологическая роль фактора Виллебранда состоит в том, что он опосредует взаимодействие циркулирующих тромбоцитов с экспонированным коллагеном и другими субстратами (протеогликаны и сульфатиды) [13, 20] на участках повреждения сосудистой стенки [15, 54]. Это взаимодействие между циркулирующими тромбоцитами и фактором Виллебранда осуществляется, по крайней мере, двумя известными рецепторами тромбоцитов: участком тромбоцитарной мембраны  $\text{gp1b}\alpha$  и тромбоцитарным интегрином  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  [51]. Активированный рецептор вовлекает белок фактора Виллебранда через его A1 домен и служит для фиксации циркулирующих тромбоцитов к иммобилизованному фактору Виллебранда в обнаженном субэндотелиальном матриксе. Это молекулярное взаимодействие, характеризующееся быстрой скоростью ассоциации и диссоциации, приводит к медленной транслокации циркулирующих тромбоцитов на сосудистую стенку и таким образом опосредует последующую активацию и соединение интегрин  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  тромбоцитов с Arg-Gly-Asp-Ser-последовательностью (RGDS) карбоксильного конца домена C1 белка фактора Виллебранда [52]. Это вторичное взаимодействие лиганд – рецептор отвечает за устойчивую адгезию тромбоцитов на участках повреждения сосудов. Действуя в синергизме, эти связанные с фактором Виллебранда рецепторы тромбоцитов привлекают другие тромбоциты и составляют очаг формирующихся тромбоцитарных тромбов [45, 55]. Косвенно фактор Виллебранда способствует сосудистому гемостазу путем присоединения прокоагулянтного фактора VIII, предотвращая таким образом быстрое выведение его из плазмы и обеспечивая доступность для образования тромбина [42, 51].

Фактор Виллебранда синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Изначально после трансляции он состоит из 22-аминокислотного пептида, 741 аминокислотного пропептида и 2050 последовательностей оставшихся созревших субъединиц [9, 34]. Посттрансляционные модификации включают димеризацию индивидуальных молекул внутри эндоплазматического ретикулума путем образования дисульфидных связей между C-терминальными концами и последующую мультимеризацию внутри кислой среды сети Гольджи посредством образования дополнительных дисульфидных связей на N-терминальных концах [35, 67]. Эти крупные мультимеры фактора Виллебранда хранятся внутри специализированных внутриклеточных накопительных компартментов эндотелия и мегакариоцитов, тельцах Wiebel-Palade,  $\alpha$ -гранулах

тромбоцитов. Далее происходит секреция мультимеров фактора Виллебранда.

Обычно в физиологических условиях фактор Виллебранда, высвобождаемый эндотелиальными клетками, образован димерами и небольшими мультимерами, которые составляют основную часть фактора Виллебранда в нормальной плазме. Однако под воздействием стимуляторов его секреции (таких как вазопрессин или агонист V1 рецепторов – dDAVP, тромбин, фибрин, компоненты комплемента C5-9 и гистамин) из эндотелиальных клеток высвобождаются мультимеры фактора Виллебранда почти исключительно высокого молекулярного веса [45, 51]. Они могут быть образованы более чем 40 индивидуальными субъединицами с молекулярной массой до 20 000 кД. Эти крупные и сверхкрупные мультимеры в норме в плазме крови отсутствуют. Они функционально мультивалентны, и поэтому способны образовывать связи с субэндотелиальным матриксом и активированными тромбоцитами на большем числе участков и с большей (приблизительно в 100 раз) степенью сродства, чем димеры фактора Виллебранда [5, 23]. В условиях высокого давления напряжения (shear stress), что имеет место в артериолах и циркуляторном древе, мультимеры фактора Виллебранда «разматываются» и представляются вытянутыми как максимально длинные, тонкие филаменты (возможно, длиной до нескольких миллиметров) [17, 45, 51, 57]. Под действием высокого shear stress критическое стимулированное связывание рецепторов тромбоцитов  $gp1b\alpha$  с растянутыми, сверхкрупными мультимерами фактора Виллебранда усиливается [30]. Таким образом, сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда участвуют в эффективной фиксации циркулирующих тромбоцитов к участкам повреждения сосудов. Однако в среде низкого shear stress (например, в венозной циркуляции) фактор Виллебранда не ответственен за стимулированное связывание тромбоцитов с оголенным субэндотелиальным матриксом [29, 54, 63]. Именно это объясняет преобладание артериальных тромбозов при ТТП.

В норме в плазме крови мультимеры фактора Виллебранда, секретлируемые эндотелием и мегакариоцитами, расщепляются на серии менее крупных мультимеров под влиянием протеазы, именуемой фактор ADAMTS 13. Последняя кодируется новым геном на человеческой хромосоме 9q34, который обладает гомологичностью с членами недавно описанного семейства металлопротеиназ, называемого семейством ADAMTS (**a**disintegrin-like and **m**etalloprotease with **t**hrombospondin type I motifs) [18, 28, 32]. Ген ADAMTS 13 – наиболее дивергентный член недавно описанного семейства протеаз ADAMTS, состоящего из 19 известных представителей в человеческом геноме. ADAMTS 13 заключает в себе 29 экзонов и интервалы 37 кб геномной ДНК [32, 69]. Вся длина матричной РНК ADAMTS 13 первично синтезируется в печени, однако известно о ее экспрессии во многих других тканях и клетках [62]. Продукт первичной транскрипции длиной в 1427 аминокислот определяется в плазме здоровых людей в концентрации около 1 мкг/мл [28]. Он образован сериями белковых фрагментов, включая, начиная с N-конца, начальный пептид, пропептид, репролизиноподобный металлопротеазный домен, дезинтегриноподобный домен, TSR (дубликация тромбоспондина 1-го типа), обогащенный цистеином

домен, промежуточный домен ADAMTS, семь дополнительных TSR доменов и два CUB (компоненты комплекта C1r/C1s, мочевой эпидермальный фактор роста и костный морфогенный протеин-1) домена [4, 32, 69, 70].

Активность ADAMTS 13, расщепляющая фактор Виллебранда, обусловлена его репролизиноподобным металлопротеазным доменом. Активность может быть ингибирована при хелатировании двухвалентными ионами  $Ca^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . *In vitro* ADAMTS 13 расщепляет специфическую связь Tyr1605Met1606 в A2 домене субъединицы фактора Виллебранда, таким образом уменьшая размер мультимера фактора Виллебранда, создавая характерные *in vivo* протеолитические фрагменты и ингибируя адгезию тромбоцитов [70].

Совсем недавно получены уникальные данные о механизме, по которому ADAMTS 13 может расщеплять мультимеры фактора Виллебранда, а ее дефицит – способствовать патологическому тромбозу при ТТП. Было обнаружено, что в нормальной плазме, в отличие от плазмы пациентов с ТТП, наблюдается быстрое (в течение секунд) расщепление сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, фиксированных на поверхности эндотелиальных клеток [17]. Полагают, что это связано со структурным изменением сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда под воздействием shear stress, которое увеличивает доступность участков связывания фактора Виллебранда с циркулирующим ADAMTS 13 [16]. Интересно, что провоспалительные цитокины могут значимо препятствовать расщеплению сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда *in vitro*, что может объяснять возможную связь между воспалением и патологическим тромбозом [7]. В частности, показано, что интерлейкин-8 и фактор некроза опухолей  $\alpha$  стимулируют высвобождение сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда эндотелиальными клетками, что отрицательно влияет на активность ADAMTS 13 в плазме. С этими данными согласуются и результаты клинических исследований, согласно которым во время острых эпизодов ТТП определяются повышенные уровни цитокинов в плазме крови [66]. Большое значение имеет также способность P-селектина (адгезивной молекулы, экспрессируемой на поверхности активированных эндотелиальных клеток или тромбоцитов) фиксировать недавно секретированные сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда к поверхности эндотелиальных клеток на множестве участков [3, 17, 44].

В целом совокупность полученных к настоящему времени данных подтверждает роль ADAMTS 13 в контроле размера мультимеров фактора Виллебранда на поверхности эндотелиальных клеток при состояниях высокого shear stress и роль дефицита этой металлопротеиназы в патогенезе патологического тромбоза.

Множество исследований посвящено протеолитическому расщеплению мультимеров фактора Виллебранда в плазме как первичному механизму регуляции размера. Совсем недавно выяснено, что наряду с ADAMTS 13 дополнительные механизмы причастны к контролю уровня фактора Виллебранда в плазме, в частности продемонстрирована роль тромбоспондина-1 (TSP-1) и группы крови ABO. TSP-1 является гомотримерным гликопротеином, индивидуальные субъединицы которого связаны дисульфидными связями. Установлена ингибиторная роль TSP-1 в контроле

размера мультимера фактора Виллебранда, по крайней мере, в модели на мышах [46].

Связь между группой крови по АВО и уровнем фактора Виллебранда в плазме выявлена при заболеваниях, характеризующихся патологическим тромбозом, таких как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и венозная тромбоэмболия [59]. В ряде исследований отмечен повышенный уровень фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированный с повышенной тромбогенностью, у лиц с группами крови А и В. Souto et al. недавно сообщили о значении локуса АВО как главной детерминанты уровней фактора Виллебранда в плазме в испанской популяции [60]. Авторы предполагают, что различные группы крови АВО могут вызывать разнообразные варианты посттрансляционного гликозилирования фактора Виллебранда, которые влияют на устойчивость уровней фактора Виллебранда в плазме. В поддержку этой гипотезы не так давно были представлены данные о более тесной связи между группой крови O (I), в сравнении с другими группами, и расщеплением фактора Виллебранда под влиянием ADAMTS 13 [10]. Однако эти результаты нуждаются в осторожной трактовке и требуют дальнейших исследований.

Успех лечения ТТП во многом зависит от его раннего начала. Исходя из представлений о патогенезе этого заболевания, и в частности об основной роли дефицита ADAMTS 13 и связанного с этим высокого содержания в плазме крови мультимеров фактора Виллебранда, после установления диагноза необходимо немедленно начинать сеансы плазмообмена или инфузии свежезамороженной плазмы. Эффективность плазмообмена обусловлена как удалением антител против фактора ADAMTS 13, так и замещением его активности [37, 53]. Проводились исследования по преимуществу применения в качестве продукта замещения при плазмообмене криосупернатанта, в котором содержалось меньшее количество фактора Виллебранда, в сравнении со свежезамороженной плазмой [49]. Однако в дальнейшем не было показано значимых различий ни по времени ответа на терапию, ни по выживаемости [68]. Поэтому признанным продуктом замещения является свежезамороженная плазма [47].

У пациентов с приобретенным дефицитом ADAMTS 13, что имело место в представленном нами случае, плазмообмен, при котором удаляются антитела против ADAMTS 13, может быть более эффективным, чем инфузии плазмы [43]. Однако он не имеет преимуществ у пациентов с генетически детерминированным дефицитом ADAMTS 13. Согласно рекомендациям стандартного лечения ТТП, объем замещения при плазмообмене должен составлять 1,0–1,5 объема плазмы пациента [1, 58]. При врожденной ТТП для предупреждения обострения инфузии СЗП проводят в небольших объемах (менее 15 мл на кг массы тела каждые 2–3 недели) [43].

Согласно данным наблюдений и существующим рекомендациям, ежедневные плазмообмены должны проводиться еще в течение 2 дней после нормализации уровня тромбоцитов в крови (более 150 тыс. в мм<sup>3</sup>) [1, 24]. Маркером ответа на лечение является также и уровень ЛДГ, отражающий как ишемию тканей, так и гемолиз [12].

При проведении плазмообмена необходимо учитывать и возможные осложнения этой процедуры. При анализе лечения 249 пациентов, которым проводились

плазмообмены по поводу первого эпизода ТТП в период с 1996-го по 2008 г., у 64 (26%) наблюдалось 83 тяжелых осложнения, включая 7 (2,8%) летальных исходов. Среди 7 летальных исходов 4 были вызваны катетер-ассоциированным сепсисом, 3 – кровотечением при установке ЦВК [24, 41].

Выявление ингибиторных антител к ADAMTS 13 во время острого эпизода приобретенной идиопатической ТТП свидетельствует об аутоиммунной этиологии заболевания [43]. Поэтому в лечении применяют разнообразные иммуносупрессивные препараты. Часто в дополнении к плазмообменам назначается терапия глюкокортикоидами: 1 мг преднизолона на килограмм веса ежедневно до достижения ремиссии или 1 г метилпреднизолона внутривенно в сутки в течение 3 дней [1, 24, 26]. Исходя из этих представлений, мы также применяли кортикостероиды у описанной нами пациентки. В ряде случаев выраженная тромбоцитопения сохраняется даже после недели лечения ежедневными плазмообменами, что требует интенсификации лечения. Это может быть достигнуто пульс-терапией кортикостероидами (если она еще не проводилась) с назначением метилпреднизолона по 1000 мг в сутки в течение 3 дней [24]. В таких случаях с успехом может быть применен также ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 недель [31, 33, 56]. При неэффективности проводимого лечения может быть использована иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом, винкристином или циклоспорином [1, 8, 11, 71].

Рецидивы ТТП наблюдаются редко. Исключением являются пациенты с тяжелым дефицитом активности ADAMTS 13. У половины из них могут наблюдаться рецидивы заболевания, в большинстве случаев – в течение первого года [53]. В небольших сериях наблюдений была показана более низкая частота рецидивов ТТП после спленэктомии [14] или применения ритуксимаба [56]. Описаны случаи развития рецидива у беременных женщин, имевших в анамнезе эпизод ТТП [25, 64].

Успех лечения в представленном случае во многом обусловлен быстрой постановкой диагноза ТТП и своевременным началом лечения. Его главной составляющей были сеансы плазмообмена, которые продолжались, несмотря на прогрессирующее в течение недели после поступления ухудшение состояния пациентки с развитием комы 2. Весьма существенную роль, как мы полагаем, сыграло также применение глюкокортикоидов, назначенных с учетом выявленных антител к ADAMTS 13, свидетельствующих об аутоиммунной природе процесса. Комбинированная терапия, таким образом, при ее своевременном начале позволила достичь ремиссии заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. Alford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias // Br. J. Haematol. 2003. Vol. 120. P. 556–573.
2. Amorosi EL, Uhlmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature // Medicine (Baltimore). 1966. P. 139–159.
3. Andre P. P-selectin in haemostasis // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 126. P. 298–306.

4. *Apte S.S.* A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type I motifs: The ADAMTS family // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2004. Vol. 36. P. 981–985.
5. *Arya M., Anvari B., Romo G.M. et al.* Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: Studies using optical tweezers // *Blood.* 2002. Vol. 99. P. 3971–3977.
6. *Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M. et al.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 398–403.
7. *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. Vol. 104. P. 100–106.
8. *Bohm M., Betz C., Miesbach W. et al.* The course of ADAMTS 13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 129. P. 644–652.
9. *Bonthron D., Orr E.C., Mitscock L.M. et al.* Nucleotide sequence of pre-pro-von Willebrand factor cDNA // *Nucleic Acids Res.* 1986. Vol. 14. P. 7125–7127.
10. *Bowen D.J.* An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS 13 // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 33–40.
11. *Cataland S.R., Jin M., Ferketic A.K. et al.* An evaluation of cyclosporine and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 132 (1). P. 146–149.
12. *Cohen J.A., Brecher M.E., Bandarenko N.* Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Clin. Apher.* 1998. Vol. 13. P. 16–19.
13. *Cristophe O., Obert B., Meyer D. et al.* The binding domain of von Willebrand factor to sulfatides is distinct from those interacting with glycoprotein Ib, heparin, and collagen and resides between amino acid residues Leu 512 and Lys 673 // *Blood.* 1991. Vol. 78. P. 2310–2317.
14. *Crouther M.A., Heddle N., Hayward C.P.M. et al.* Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 294–296.
15. *De Groot P.G., Ottenhof-Rovers M., van Mouric J.A. et al.* Evidence that the primary binding site of von Willebrand factor that mediates platelet adhesion on subendothelium is not collagen // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82. P. 65–73.
16. *Dong J.F., Moake J.L., Bernardo A. et al.* ADAMTS-13 metalloprotease interacts with the endothelial cell-derived ultra-large von Willebrand factor // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 29633–29639.
17. *Dong J.F., Moake J.L., Nolasco L. et al.* ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 4033–4039.
18. *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. Vol. 98. P. 1662–1666.
19. *Fujimura Y., Matsumoto M., Yagi H. et al.* Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome // *Int. J. Hematol.* 2002. Vol. 75. P. 25–34.
20. *Fujimura Y., Titani K., Holland L.Z. et al.* A heparin-binding domain of human von Willebrand factor. Characterization and localization to a tryptic fragment extending from amino acid residue. Val-449 to Lys-728 // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. P. 1734–1739.
21. *Fujimura Y.* Is Upshaw-Schulman syndrome congenital thrombotic thrombocytopenic purpura or hemolytic uremic syndrome? Yes to both // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 2457–2458.
22. *Furlan M., Robles R., Solenthaler M. et al.* Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 3097–3103.
23. *Furlan M.* Von Willebrand factor: Molecular size and functional activity // *Ann. Hematol.* 1996. Vol. 72. P. 341–348.
24. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010 // *Blood.* 2010. Vol. 116. P. 4060–4069.
25. *George J.N.* The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Hematol.* 2003. Vol. 10. P. 339–344.
26. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354 (18). P. 1927–1935.
27. *George J.N.* The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Hematol.* 2003. Vol. 10. P. 339–344.
28. *Gerritsen H.E., Robles R., Lammle B. et al.* Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease // *Blood.* 2001. Vol. 98. P. 1654–1661.
29. *Houdijk W.P., Sakariassen K.S., Nieveelsteim P.F. et al.* Role of factor VIII – von Willebrand factor and fibronectin in the interaction of platelets in flowing blood with monomeric and fibrillar human collagen types I and III // *J. Clin. Invest.* 1985. Vol. 75. P. 531–540.
30. *Konstantopoulos K., Chow T.W., Turner N.A. et al.* Shear stress-induced binding of von Willebrand factor to platelets // *Biorheology.* 1997. Vol. 34. P. 57–71.
31. *Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R. et al.* Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood.* 2010. Vol. 115 (8). P. 1500–1511.
32. *Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al.* Mutation in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura // *Nature.* 2001. Vol. 413. P. 488–494.
33. *Ling H.T., Field J.J., Blinder M.A.* Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature // *Am. J. Hematol.* 2009. Vol. 84 (7). P. 418–421.
34. *Mancuso D.J., Tuley E.A., Westfield L.A. et al.* Structure of the gene for human von Willebrand factor // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. P. 19514–19527.
35. *Mayadas T.N., Wagner D.D.* In vitro multimerization of von Willebrand factor is triggered by low pH. Importance of the propolypeptide and free sulfhydryls // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. P. 13497–13503.
36. *Medina P.J., Sipols J.M., George J.N.* Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Hematol.* 2001. Vol. 8. P. 286–293.
37. *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 589–600.
38. *Moake J.L.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping «plague» // *Annu. Rev. Med.* 2002. Vol. 53. P. 75–88.
39. *Moschcowitz E.* An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries, an undescribed disease // *Arch. Intern. Med.* 1925. Vol. 36. P. 89–93.
40. *Mount D., Pollak M.* Molecular and Genetic Basis of Renal Disease. / Matouk C.C., Marsden P.A. Molecular Insights into the Thrombotic Microangiopathies // Saunders. 2007. P. 453–480.
41. *Nguyen L., Terrell D.R., Duwall D. et al.* Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura: IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005–2008 // *Transfusion.* 2009. Vol. 49 (2). P. 392–394.
42. *Nogami K., Shima M., Nishiyama K. et al.* A novel mechanism of factor VIII protection by von Willebrand factor from activated protein C-catalyzed inactivation // *Blood.* 2002. Vol. 99. P. 3993–3998.
43. *Noris M., Remuzzi G.* Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura // *Seminars in nephrology.* 2010. Vol. 30 (4). P. 395–408.
44. *Padilla A., Moake J.L., Bernardo A. et al.* P-selectin anchors newly released ultralarge von Willebrand factor multimers to the endothelial cell surface // *Blood.* 2004. Vol. 103. P. 2150–2156.
45. *Pimanda J., Hogg P.* Control of von Willebrand factor multimer size and implications for disease // *Blood Rev.* 2002. Vol. 16. P. 185–192.
46. *Pimanda J.E., Ganderton T., Maekawa A. et al.* Role of thrombospondin-1 in control of von Willebrand factor multimer size in mice // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 21439–21448.
47. *Raije T.J., Friedman K.D., Duyre D.M.* The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma // *Transfusion.* 2006. Vol. 46. P. 74–79.
48. *Richardson M.W., Allen G.A., Monahan P.E.* Thrombosis in children: current perspective and distinct challenges // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 900–911.
49. *Rock G., Shumak K.H., Sutton D.M.C. et al.* Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Br. J. Haematol.* 1996. Vol. 94. P. 383–386.
50. *Rock G.A., Shumak K.N., Buskard N.A. et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 393–397.
51. *Ruggery Z.M.* Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1335–1342.
52. *Ruggery Z.M.* Von Willebrand factor // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 559–564.

53. *Sadler J.E., Moake J.L., Miyata T. et al.* Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura // Broudy V.C., Berliner N., Larson R.A., Leung L.L.K. Hematology. 2004. Washington, D.C.: American Society of Hematology. 2004. P. 407–423.
54. *Savage B., Almouy-Jacobs F., Ruggeri Z.M.* Specific synergy of multiple substrate-receptor interaction in platelet thrombus formation under flow // Cell. 1998. Vol. 94. P. 657–666.
55. *Savage B., Sixma J.J., Ruggeri Z.M.* Functional self-association of von Willebrand factor during platelet adhesion under flow // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. Vol. 99. P. 425–430.
56. *Scully M.F., Cohen H., Cavenagh J.D. et al.* Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS 13 // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 136 (3). P. 451–461.
57. *Siedlecki C.A., Lestini B.J., Kottke-Marchant K.K. et al.* Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor // Blood. 1996. Vol. 88. P. 2939–2950.
58. *Smith J.W., Weinstein R.* Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis // Transfusion. 2003. Vol. 43. P. 820–822.
59. *Souto J.C., Almasy L., Muniz-Diaz E. et al.* Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 2024–2028.
60. *Souto J.C., Almasy L., Soria J.M. et al.* Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: Results from the GAIT project // Thromb. Haemost. 2003. Vol. 89. P. 468–474.
61. *Sutor G.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. Vol. 27. P. 12–15.
62. *Suzuki M., Murata M., Matsubara Y. et al.* Detection of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in human platelets // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 313. P. 212–216.
63. *Tangelder G.J., Slaaf D.W., Arts T. et al.* Wall shear rate in arterioles in vivo: Least estimates from platelet velocity profiles // Am. J. Physiol. 1988. Vol. 254. P. H1059–H1064.
64. *Vesely S.K., Li X., McMinn J.R. et al.* Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uremic syndrome // Transfusion. 2004. Vol. 44. P. 1149–1158.
65. *Veyradier A., Lavergne J.M., Ribba A.S. et al.* Ten candidate ADAMTS 13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upschaw–Schulman syndrome) // J. Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2. P. 424–429.
66. *Wada H., Kaneko T., Obiwa M. et al.* Plasma cytokine levels in thrombotic thrombocytopenic purpura // Am. J. Hematol. 1992. Vol. 40. P. 167–170.
67. *Wagner D.D., Lawrence S.O., Ohlsson-Wilhelm B.M. et al.* Topology and order of formation of interchain disulfide bonds in von Willebrand factor // Blood. 1987. Vol. 69. P. 27–32.
68. *Zeigler Z.R., Shaddock R.K., Gryn J.F. et al.* Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) // J. Clin. Apher. 2001. Vol. 16. P. 19–22.
69. *Zheng X., Chung D., Takayama T.K. et al.* Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 41059–41063.
70. *Zheng X., Majerus E.M., Sadler J.E.* ADAMTS 13 and TTP // Curr. Opin. Hematol. 2002. Vol. 9. P. 389–394.
71. *Ziman A., Mitri M., Klapper E. et al.* Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature // Transfusion. 2005. Vol. 45. P. 41–49.

Дата получения статьи: 9.01.12  
Дата принятия к печати: 25.03.12

## Тромботическая микроангиопатия почек как единственное проявление наследственной тромбофилии; особенности клинического течения (Клинические наблюдения)

**Е.И. Баранникова, О.Н. Понкина**

**ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»,  
уронефрологический центр, г. Краснодар**

Thrombotic kidney microangiopathy as the sole manifestation of hereditary thrombophilia, clinical features

*Clinical observations*

**E.I. Barannikova, O.N. Ponkina**

**GUZ «Regional Clinical Hospital № 1, S. Ochapovsky», kidney center, Krasnodar**

*Ключевые слова: тромбофилия, наследственная тромбофилия, тромботическая микроангиопатия.*

**Адрес для переписки:** 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, 167. ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского, отделение нефрологии  
**Телефон:** (861) 252-74-81, (861) 253-32-79. Баранникова Елена Ильинична  
**E-mail:** barannikov-a@mail.ru