



УДК 616.155.2-053.7-055.2

**РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ
У БОЛЬНОЙ 16 ЛЕТ**

**RARE CLINICAL CASE THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA
IN PATIENTS 16 YEARS**

**Т.В. Бадосова¹, Т.А. Романова¹, Е.К. Чернявская²
T.V. Badosova¹, T.A. Romanova¹, E.K. Chernjavskaja²**

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

²⁾ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Детская областная клиническая больница»
Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 44

¹⁾ Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

²⁾ Regional State Budgetary Healthcare Institution «Children's Clinical Hospital»
Russia, 308036, Belgorod, Gubkina St., 44.

E-mail: tatyana.badosova@yandex.ru

Аннотация. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) - это тяжелая окклюзивная тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся системной агрегацией тромбоцитов, ишемией различных органов, выраженной тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией с фрагментацией эритроцитов. В статье приводится описание случая диагностики и течения тромботической тромбоцитопенической пурпуры у девочки 16 лет.

Resume. Thrombotic thrombocytopenic purpura - a severe occlusive thrombotic microangiopathy, characterized by systemic platelet aggregation, ischemia of various organs, severe thrombocytopenia consumption and microangiopathic hemolytic anemia with fragmented erythrocytes. The article describes a case of diagnosis and course of thrombotic thrombocytopenic purpura, a girl's of 16 years.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, нарушение функции почек, тромбоцитопения, гемодиализ, артериальная гипертензия, болезнь Мошковица.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, renal failure, thrombocytopenia, hemodialysis, hypertension, Moshkovit's disease.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — одна из разновидностей тромботической микроангиопатии, сопровождающаяся повреждением мелких сосудов, протекающая с гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией, тромбоцитопенией, геморрагическим синдромом, поражением почек (часто с развитием острой почечной недостаточности — ОПН) и нервной системы. ТТП наблюдается у лиц любого пола и возраста, чаще — у молодых женщин. ТТП редко встречается у детей (как правило, это дети старшего возраста).

1924 год (7 февраля): на заседании Нью-Йоркского Патологического Общества американским клиницистом и патологом Eli Moschowitz было сделано сообщение об истории болезни 16-летней девочки. Статья с описанием острой болезни с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов, появилась в 1925 году в журнале «Archives of Internal Medicine» (в 2003 г. переиздана в «The Mount Sinai Journal of Medicine»). Обнаруженная болезнь получила название болезни (или синдрома) Мошковица.

1947 год: K. Singer, F.P., Bornstein и S.A., Wile ввели в медицинскую практику термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» (ТТП), активно использующийся в последние десятилетия.

ТТП — достаточно редкое заболевание (3–7 случаев на 1 000 000 населения в год).

Молодой возраст пациентов, острое начало, фульминантное течение, зачастую с фатальным исходом, выделяют эту форму тромбоцитопений среди редких клинических синдромов [Волкова, Боровков, 2013]. Характеризуется крайне агрессивным течением и требует начала терапии уже в первые часы возникновения, при отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности приближается к 100%.

Патогенез тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромботических (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (ФВБ), в мелких сосудах большинства органов. В первую очередь поражаются головной мозг, почки и легкие. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию, ишемию важнейших органов.

В последние два десятилетия был сделан ряд фундаментальных открытий, осуществивших прорыв в понимании механизма ТТП [Филатов, Спиринов, 2005]. В 1996 г. было установлено, что у больных ТТП имеется дефицит металлопротеиназы, уменьшающей размер мультимеров ФВБ посредством их расщепления [Furlanetal, 1996; Tsai, 1996]. В 1998 г. выявили, что дефицит фермента приобретенной ТТП вызывается аутоантителами класса IgG [Furlanetal, 1998; Tsaietal, 1998]. Впоследствии металлопротеиназа была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif 13) [Fujikawaetal, 2000]. При мутации гена ADAMTS-13 наблюдается ее дефицит [Levyetal, 2001].

Совершенствование методик, позволяющих с высокой точностью измерять активность ADAMTS-13, дает возможность определить связь между уровнем ADAMTS-13 < 10% (резидуальная) и клиническими проявлениями болезни. Согласно данным последних исследований уровень резидуальной активности ADAMTS-13 может быть важной детерминантой клинической гетерогенности ТТП [Lottaetal, 2013].

Выделяют несколько факторов риска, способных вызывать первичную агрегацию тромбоцитов с последующим образованием микротромбов:

- большое количество фактора Виллебранда с высокой молекулярной массой;
- вирусная инфекция, включая ВИЧ;
- лекарственные средства (тиклопидин, циклоспорин А);
- беременность;
- аутоиммунные заболевания с воспалительными процессами в эндотелии и/или аутоиммунный запуск этого заболевания;
- гемолитико-уремический синдром у детей, вызванный токсинами шигелл и кишечной палочки.

Клиника ТТП. Сложность диагностики болезни Мошковица объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов. Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья. Часто возникает продрома, напоминающая вирусную, простудоподобную болезнь, затем развивается развернутая клиника.

E.L. Amorosi и J.E. Ulmann в 1966 г. выделили характерную для ТТП классическую пентаду симптомов:

- 1) тромбоцитопения;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия;
- 3) неврологические изменения;
- 4) нарушение функции почек;
- 5) лихорадка.

В большинстве случаев присутствуют не все 5 симптомов [Волкова, Боровков, 2013].

При ТТП у значительной части пациентов возникает абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией [Georgeetal, 1995]. Редкой манифестацией ТТП может быть: панкреатит, гепатит, рабдомиолиз, острый респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, неокклюзивная мезентериальная ишемия, периферический ишемический синдром, гангрена кожи [Филатов, 2006].

При осмотре больного могут выявляться: бледность кожи и слизистых, пурпура, желтуха, увеличение селезенки (редко), артериальная гипертензия (редко). Лабораторные исследования: количество лейкоцитов нормальное или незначительно увеличено, протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) обычно в норме или незначительно увеличено, на поздних стадиях может присоединяться ДВС-синдром [Баркаган, 1998].

При лабораторном исследовании могут выявляться шистоциты (фрагментированные эритроциты). Форма выявляемых в мазке крови шистоцитов разнообразна. Обломки эритроцитов могут иметь вид: полудиска с двумя – тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента. Шистоциты при ТТП составляют в среднем 8.35% от общего количества эритроцитов (1-18.4%), норма: 0.05-0.08% (0-0.27%). В течение первых двух



дней в крови больных ТТП увеличения количества шистоцитов может не быть. При компьютерной томографии головы могут быть обнаружены интракраниальные кровоизлияния, инфаркты.

Диагностика ТТП. На данный момент не существует доступных тестов для диагностики ТТП.

С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику введены первичные диагностические критерии, сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП. Диагностическая диада:

1. Тромбоцитопения.
2. Микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия (МАГА) [Филатов, 2006].

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и МАГА в сочетании с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови [Моакс, 2002]. Несмотря на то, что в отечественных руководствах [Баркаган, 1988] имеются подробные характеристики болезни, в периодических изданиях описываются лишь единичные случаи болезни, касающиеся в основном диагностики, базирующейся на данных аутопсии. Можно сделать вывод о плохой информированности врачей о клинико-лабораторных симптомах и специфике диагностики ТТП.

Лечение ТТП. Цель терапии ТТП – снижение образования микротромбов которое достигается применением:

- 1) плазмафереза с большими объемами свежзамороженной плазмы;
- 2) дезагрегантов;
- 3) ГКС.

Трансфузии тромбоцитарной массы при ТТП не показаны.

Критериями успешности терапии ТТП служат: уменьшение неврологических симптомов, улучшение функции почек, сокращение в течение нескольких дней количества ретикулоцитов, с подъемом гемоглобина и снижением количества шизоцитов, концентрации ЛДГ, что указывает на ослабление микроангиопатического процесса [Волкова, Боровков, 2013].

Наблюдается зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмозаменной терапии. Затянувшаяся диагностика может катастрофически сказаться на результатах лечения [Филатов, 2006].

В качестве примера приводим случай из практики:

Девочка А., возраст 16 лет, поступила в хирургическое отделение № 1 детской областной клинической больницы 02.04.2016 г. с жалобами на жидкий стул с примесью крови, слабость, боли в животе.

Анамнез болезни. Заболела остро: 31.03.2016 г.: появилась слабость, боли в животе, жидкий стул с примесью крови до 7 раз в сутки. Консультирована хирургом детской областной клинической больницы (ДОКБ) по поводу вышеперечисленных жалоб – данные жалобы отмечаются длительное время ввиду хронических запоров, долихосигмы. После консультации хирургом была переведена в инфекционную больницу с диагнозом сальмонеллез. Диагноз сальмонеллез не подтвержден, и больная переведена в ДОКБ в хирургическое отделение 02.04.2016 г. При обследовании в хирургическом отделении № 1 выявлены тромбоцитопения, уремия (креатинин 765 мкмоль/л), олигурия, снижение диуреза до 200 мл/сут.

С диагнозом: Острое почечное повреждение 04.04.2016 г. переведена в реанимационное отделение.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей без патологии, первых срочных нормальных родов. Масса тела при рождении 3220 г, рост 51 см. Период новорожденности: без особенностей. Развитие: по возрасту. Профилактические прививки: по календарю. Перенесенные заболевания: ОРИ. Аллергический анамнез не отягощен. Состоит на диспансерном учете у гастроэнтеролога по поводу долихосигмы, хронических запоров. Наследственность не отягощена. Эпидемиологический анамнез по туберкулезу, венерическим заболеваниям, ВИЧ-инфекции спокоен.

Объективные данные. Общее состояние тяжелое, самочувствие страдает, отказывается от еды, эпизоды негативизма сменяются приступами психомоторного возбуждения, которые преобладают в поведении больной. Сознание – в контакт вступает неохотно. Телосложение правильное, питание избыточное. Вес 75 кг, рост 168 см. Кожные покровы меловой бледности, множественные экхимозы по всей поверхности туловища и на конечностях. Периорбитальные тени. Слизистые бледные. Отмечается цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. На слизистой губ корки застывшей крови. Зев: застойная гиперемия небных дужек. Лимфатические узлы: не увеличены. Щитовидная железа: пальпаторно не увеличена, безболезненная. Костно-мышечная система: без патологии. Органы дыхания: дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно: легочный звук. ЧД – 26 в минуту. Сердечно-сосудистая система: верхняя граница относительной сердечной тупости – 3 ребро слева, левая граница относительной сердечной тупости по среднеключичной линии, правая граница относительной сердечной тупости – по правому краю грудины. Тоны сердца – учащены. ЧСС: 102 удара в мин., АД 160/115 мм.рт. ст., плохо поддается снижению гипотензивными препара-

ратами. Пульс 102 удара в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Органы пищеварения: язык влажный, обложен густым желтым налетом. Живот мягкий, вздут, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стула, за время госпитализации не было. После очистительной клизмы - темная вода. Мочеиспускание - диурез (11.04.-12.04.2016) – 30 мл/сутки.

Результаты обследования:

Группа крови O (I) первая, Rh (-) отрицательная; антитела к ВИЧ, анализ крови на сифилис, антитела к HVC - не обнаружено, HBS - антиген не обнаружено.

Общий анализ крови (02.04.2016): гемоглобин – 133 г/л, эритроциты – 4.94×10^{12} /л, лейкоциты – 18.3×10^9 /л, СОЭ – 10 мм/ч, тромбоциты – 23×10^9 /л, лимфоциты – 17.2 %, моноциты – 3.2%.

Общий анализ крови (14.04.2016): гемоглобин – 89 г/л, эритроциты – 2.96×10^{12} /л, лейкоциты – 15.3×10^9 /л, СОЭ – 20 мм/ч, тромбоциты – 100×10^9 /л, лимфоциты – 10 %, моноциты – 3.0%.

Биохимический анализ крови (4.04.2016): общий белок – 48 г/л; альбумин 29 г/л; билирубин общий 26.5 мкмоль/л; АСТ 79 ЕД/л; АЛТ 123 ЕД/л; ЩФ 48 ЕД/л; мочевины 35 ммоль/л; креатинин 641 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови (5.04.2016): общий белок – 49 г/л; альбумин 29 г/л; билирубин общий 25.2 мкмоль/л; АСТ 66 ЕД/л; АЛТ 101 ЕД/л; мочевины 36 ммоль/л; креатинин 745 мкмоль/л, ЛДГ 2220 ЕД/л.

Биохимический анализ крови (6.04.2016): общий белок – 57 г/л; альбумин 33 г/л; билирубин общий 28.6 мкмоль/л; АСТ 52 ЕД/л; АЛТ 71 ЕД/л; мочевины 47 ммоль/л; амилаза 446 ЕД/л; креатинин 937 мкмоль/л, ЛДГ 3446 ЕД/л.

Биохимический анализ крови (14.04.2016): общий белок – 67.7 г/л; альбумин 41.1 г/л; билирубин общий 26.3 мкмоль/л; АСТ 48.9 ЕД/л; АЛТ 85.8 ЕД/л; мочевины 66 ммоль/л; амилаза 386 ЕД/л; креатинин 1076 мкмоль/л, ЛДГ 1666 ЕД/л.

Коагулограмма (5.04.2016): фибриноген – 3.2 г/л; ПТИ – 78 %; МНО 1.3; АЧТВ – 34 с; тромбиновое время 21 сек.

Коагулограмма (11.04.2016): фибриноген – 3.85 г/л; ПТИ – 68 %; МНО 1.58; АЧТВ – 30 с; тромбиновое время 15 сек.

Коагулограмма (14.04.2016): фибриноген – 4.5 г/л; ПТИ – 45 %; МНО 2.55; АЧТВ – 25 с; ТВ 18 с.

Фактор ADAMTS-13 - 5; фракция комплемента C3; C4 в пределах нормы.

Анализ на шиготоксин не исследован - стула не было.

Проба Реберга-клубочковая фильтрация - 9.8 мл/мин. (Формула Шварца).

Клинический анализ мочи (6.04.2016): удельный вес – 1.010; белок – 1 г/л; эритроциты – 250 п/зр.

Клинический анализ мочи (14.04.2016): удельный вес – 1.010; белок – 1 г/л; эритроциты – густо покрывают п/зр.

Рентгенография органов грудной клетки: патологии не выявлено.

По данным эхокардиографического исследования (Эхо-КГ) (11.04.2016): умеренная дилатация всех камер сердца, гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. ТТР 3.5+, ТМР 2.5+, ТАР до 1+, сократительная способность миокарда удовлетворительна, гипокинез межжелудочковой перегородки.

Данные ультразвукового исследования (11.04.2016): правая почка $128 \times 45 \times 51$ мм, левая $130 \times 46 \times 51$ мм, паренхима, выраженные диффузные изменения паренхимы обеих почек, ослабление кровотока. Киста яичника с содержимым.

Данные электрокардиограммы: ритм синусовый, тахикардия, ЧСС 102 удара в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Ребенок осмотрен врачом нефрологом совместно с заведующей педиатрическим отделением. Установлен клинический диагноз: ТМА, Болезнь Мошковица (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура), острое почечное повреждение с развитием ОПН. Вторичная дилатационная миокардиопатия. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, злокачественная артериальная гипертензия.

С момента перевода в отделение реанимации проводилась плазмотерапия – трансфузия свежезамороженной плазмы – 1000 мл/сутки. С 05.04.2016 начаты сеансы плазмафереза, чередующиеся с проведением гемодиализа, проводятся гемотрансфузии крови 300-500 мл. №3 (при падении гемоглобина), электролиты в половинной дозировке (магний, кальций) на 5% растворе глюкозы – 400 мл. Фрагмин. Антибактериальная терапия – амоксициллин внутривенно по 1 г. 3 р. Посиндромная терапия: верапамил, амитриптилин, оксibuтират натрия (при возбуждении), фурасемид и другая симптоматическая терапия. С 11.04.2016 начата пульс-терапия метипредом 500 мг/сутки+преднизолоном 80 мг per os.

Ежедневно консультировалась по телефону с нефрологом, доцентом, врачом отделения гемодиализа детской городской клинической больницы «Святого Владимира» Х.М. Эмировой.



Рекомендовано:

1. Продлить сеансы плазмообмена в объеме 60-80%+переливание свежезамороженной плазмы в объеме 1.0 л до улучшения состояния.
2. После плазмообмена проводить пульс-терапию метипредом 500 мг/день в течение 1-2 часов+преднизолон per os 80 мг в сутки под контролем АД, гипотензивные препараты в максимальной дозе в/в. (Верапамил до 80 мг/сут. 3-4 раза в день, гидралазин 7.5 мг/кг - максимально 200 мг/сутки 3-4 раза в день, или адалат, или нитропруссид.);

3. Гемодиализ.

Все рекомендации выполнялись в условиях реанимационного отделения.

Несмотря на проводимую терапию, состояние и самочувствие больной прогрессивно ухудшалось: 5.04.16 присоединились – геморрагический синдром – ДВС-синдром, симптомы поражения ЦНС, судорожный синдром, анурия, парез кишечника, артериальная гипертензия (злокачественная), вторичная дилатационная миокардиопатия. Состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться.

С 5.04.2016 больная переведена на ИВЛ. С 15:00 16.04.2016 - состояние предагональное. В 15:10 зарегистрирована асистолия.

Начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца, дефибрилляция, введение адреналина, атропина. В течение 30 мин сердечный ритм не восстановлен. В 15:30 констатируется биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз: Болезнь Мошковица (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

Осложнения: острое повреждение почек с развитием ОПН. Артериальная гипертензия. Вторичная дилатационная миокардиопатия. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Злокачественная артериальная гипертензия. Токсическая энцефалопатия. Судорожный синдром.

Сопутствующий: ожирение 1 ст.

Патологоанатомический диагноз: Болезнь Мошковица – тромботическая, тромбоцитопеническая пурпура – генерализованная тромботическая микроангиопатия: тромбоз капиллярных петель почечных клубочков, приводящих артериол, мелкие тромбы в капиллярах сердца, надпочечниках, селезенке, печени, яичниках, множественные мелко и крупнопятнистые кровоизлияния под кожей лица, туловища и конечностей, под серозными оболочками; кровоизлияния в мышцах груди, парааортальной клетчатке, обширные кровоизлияния в корковом и мозговом веществе почек, острый некроз эпителия проксимальных канальцев почек, множественные острые некрозы в паренхиме печени, мелкоточечные кровоизлияния в верхней трети межжелудочковой перегородки сердца, обширные кровоизлияния в легкие, вещество левого яичника, надпочечники, мелкоточечные геморрагии в слизистую тонкого кишечника.

Острая почечная недостаточность: гидроторакс, гидроперикард, анасарка. Двухсторонняя полисегментарная бронхопневмония (вызванная по данным бактериологического исследования *Enterobacter cloacae*), правосторонний фибринозный плеврит, геморрагический отек легких. Паренхиматозная дистрофия внутренних органов.

Настоящее клиническое наблюдение, несмотря на редкость заболевания, отражает особенности клинического проявления, основные клинико-морфологические изменения при данной патологии, что позволит врачам разных специальностей своевременно заподозрить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и для уточнения диагноза направить на консультацию в специализированное отделение.

Список литературы References

- Баркаган З.С. 1988. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 528.
Barkagan Z.S. 1988. Hemorrhagicheskiye zabolevaniya i sindromy [Hemorrhagic diseases and syndromes]. M.: Meditsina, 528. (in Russian)
- Баркаган З.С. 1985. Руководство по гематологии. М.: Медицина, 368
Barkagan Z.S. 1985. Rukovodstvo po gematologii [Guide to hematology]. M.: Meditsina, 368. (in Russian)
- Волкова С.А., Боровков Н.Н. 2013. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 400.
Volkova S.A., Borovkov N.N. 2013. Osnovy klinicheskoy gematologii: uchebnoye posobiye [Fundamentals of clinical hematology: manual]. N. Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gos. Meditsinskoy akademii, 400. (in Russian)
- Филатов Л.Б., Спирина А.В. 2005. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (описание двух случаев). Терапевтический архив, 77 (7): 81–3.

Filatov L.B., Spirin A.V. 2005. Tromboticheskaya trombositopenicheskaya purpura (opisaniye dvukh sluchayev) [Tromboticheskyy trombositopenicheskyy purple (description of two cases)]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 77 (7): 81–3. (in Russian)

Филатов Л.Б. 2006. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (Болезнь Мопшковица). Екатеринбург. Методическое пособие, 42.

Filatov L.B. 2006. Tromboticheskaya trombositopenicheskaya purpura (Bolezn' Moshkovitsa) [Tromboticheskyy trombositopenicheskyy purple (Moshkovits's Disease)]. Ekaterinburg. Metodicheskoye posobiye, 42. (in Russian)

Fujikawa K., Suzuki H., McMullen Br., Chung D. 2000. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*, 98 (6): 1662-6.

Furlan M., Robles R., Lsmmle B. 1996. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 87 (10): 4223-34.

Furlan M., Robles R., Galbusera M. 1998. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 339 (22): 1578-84.

George J.N., El-Harake. 1995. M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by non-immunologic mechanisms. *Williams Hematology*, 1290–1315.

Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. 2001. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 413 (6855): 488-94.

Lotta LA, Wu H.M., Musallam K.M., Peyvandi F. 2013. The emerging concept of residual ADAMTS-13 activity in ADAMTS-13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*, 27 (2): 71-6.

Tsai H. 1996. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 87 (10): 4235-44.

Tsai H.-M., Lian E.Ch. 1998. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, 339 (22): 1585-94.