

# Сочетание синдрома Шегрена и тромботической тромбоцитопенической пурпуры

О.А.Головина<sup>1</sup>, З.Ю.Мутовина<sup>1,2</sup>, А.И.Загребнева<sup>1,3</sup>, И.Н.Климович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №52, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Иммуноопосредованная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (иТТП) является заболеванием, вызванным образованием антител к ферменту ADAMTS13. Синдром Шегрена (СШ) также является аутоиммунным заболеванием, однако взаимное влияние на прогноз и лечение иТТП и СШ не ясны. Мы представляем клинический случай и обзор литературы, чтобы определить взаимное влияние СШ и иТТП.

Нами проведен обзор литературы, включающий все статьи PubMed/MEDLINE, обнаруженные с использованием терминов «синдром Шегрена» и «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура».

Обзор литературы демонстрирует меньшую эффективность монотерапии TPE по сравнению с TPE + ИСП в качестве терапии первой линии. Возможно, в будущем необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения ИСП у пациентов с сочетанием СШ и иТТП.

**Ключевые слова:** синдром Шегрена, сухой синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая микроангиопатия, ADAMTS13

**Для цитирования:** Головина О.А., Мутовина З.Ю., Загребнева А.И., Климович И.Н. Сочетание синдрома Шегрена и тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 119–127. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-119-127

## Sjögren's syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura

O.A.Golovina<sup>1</sup>, Z.Yu.Mutovina<sup>1,2</sup>, A.I.Zagrebneva<sup>1</sup>, I.N.Klimovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No 52, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) is a disease caused by the formation of antibodies to the ADAMTS13 enzyme. Sjogren's syndrome (SS) is also an autoimmune disease, but the mutual effect on the prognosis and treatment of iTTP and SS is not clear. We present the clinical case and the review to determine the mutual effects of SS and iTTP. We conducted the literature review including all PubMed/MEDLINE articles found using the terms "Sjogren's syndrome" and "thrombocytopenic purpura".

The review of the literature demonstrates the lower effectiveness of TPE monotherapy compared to TPE + ISD as a first-line therapy. Perhaps in the future it is necessary to consider the possibility of an earlier appointment of ISD in patients with a combination of SS and iTTP.

**Key words:** Sjogren's syndrome, dry syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy, ADAMTS13

**For citation:** Golovina O.A., Mutovina Z.Yu., Zagrebneva A.I., Klimovich I.N. Sjögren's syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023; 18(6): 119–127. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-119-127

**Т**ромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа заболеваний со сходной клинико-морфологической картиной, характеризующейся особым типом поражения сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого

лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием [1]. Микроангиопатический гемолиз (МАГА) – внутрисосудистый механический гемолиз эритроцитов (и образования шистоцитов), развившийся в результате их повреж-

### Для корреспонденции:

Головина Оксана Андреевна, врач-ревматолог  
Городской клинической больницы №52  
Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3  
ORCID: 0000-0001-7247-545x

Статья поступила 01.11.2023, принята к печати 25.12.2023

© Издательство «Династия», 2023

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

### For correspondence:

Oksana A. Golovina, Rheumatologist  
of the City Clinical Hospital No 52  
Address: 3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation  
ORCID: 0000-0001-7247-545x

The article was received 01.11.2023, accepted for publication 25.12.2023

дения в суженных за счет окклюзии тромбами просвета сосудов микроциркуляторного русла [1]. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) является редкой разновидностью ТМА и характеризуется ишемией и повреждением органов вследствие формирования богатых тромбоцитами тромбов, развитием тромбоцитопении потребления и МАГА [1].

Развитие ТТП обусловлено тяжелым дефицитом протеиназы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (ФВ) – ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats member 13). В физиологических условиях ФВ опосредует связывание тромбоцитов с субэндотелиальным коллагеном в местах повреждения сосудов. Во время этого процесса активированные эндотелиальные клетки высвобождают ФВ в мультимеризованных формах, которые затем расщепляются металлопротеиназой ADAMTS13. У пациентов с ТТП дефицит или функциональное нарушение ADAMTS13 приводит к накоплению сверхбольших мультимеров ФВ, что приводит к усиленной адгезии тромбоцитов, агрегации и образованию окклюзионных тромбов в малых артериолах и капиллярах, повреждающих эритроциты, развитию тромбоцитопении потребления, МАГА и ТМА.

Выделяют 2 вида ТТП: генетически-обусловленную, которая связана с гомозиготной мутацией (или Upshaw–Schulman syndrome) и иммуноопосредованную (иТТП), связанную с образованием антител к ADAMTS13 [2]. В свою очередь, иТТП делится на первичную, когда нет основного заболевания, вызывающего продукцию антител, и вторичную, когда имеется ассоциированное аутоиммунное заболевание [2].

В большинстве случаев триггером вторичной иТТП являются инфекции, например ВИЧ [3–5], грипп А [6], *Helicobacter pylori* [7], *Legionella* [8], вирус гепатита С [9], лихорадка Скалистых гор [10]. В этих случаях появление антител к ADAMTS13 реализовано через механизм молекулярной мимикрии между ADAMTS13 и определенными патогенами. К развитию иТТП также могут привести прием некоторых лекарств [11, 12], острые стрессовые состояния, например панкреатит [13], а также различные аутоиммунные заболевания, самым частым из которых является системная красная волчанка (СКВ) [14–17], реже – синдром Шегрена (СШ) [18].

Синдром Шегрена является одним из трех самых частых аутоиммунных заболеваний и встречается с частотой от 1 до 23 на 10 000 населения [19]. Нередко СШ сопутствует развитию иных аутоиммунных заболеваний [20], однако частота встречаемости СШ и ТТП не ясна. Ниже мы приводим редкий случай сочетания СШ и ТТП.

### Клинический случай

Пациентка К., 38 лет, переведена в ревматологическое отделение городской клинической больницы (ГКБ) №52 из другой ГКБ 19.08.2022. При поступлении жалоб активно не предъявляла, находилась в сознании, на вопросы отвечала односложно. При осмотре обращали на себя внимание мнестические нарушения – преимущественно снижение долговременной памяти.

### Анамнез заболевания

С детства отмечала снижение тромбоцитов (цифры не известны), сухость рта, 2 эпизода паротитов (в 7 и 12 лет).

В 2013 г. у пациентки при лабораторном обследовании впервые выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 50 мм/ч (норма до 20 мм/ч) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови – до 13 мг/л (норма до 5 мг/л). В 2016 г. – 3-кратное повышение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови. В 2017 г. – протеинурия до 0,5 г/л в разовой порции мочи и микрогематурия. С целью исключения онкологических заболеваний проводились колоноскопия, гастроскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез.

В 2018 г. появилась припухлость суставов. По данным лабораторного обследования выявлены повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1:160 и содержания  $\gamma$ -глобулинов в крови до 30% (норма 10–18%), положительные РФ и антитела к РНК (анти-Ro) в крови. Антитела к двуспиральной ДНК (dsДНК), протеинурия и патологические изменения в почке по данным биопсии и морфологического исследования не определялись.

Пациентке установлен диагноз СКВ с поражением почек (нефрит), суставов (артриты), иммунологическими нарушениями и рекомендован прием преднизолона и гидроксихлорохина перорально, однако рекомендации не выполнялись.

Весной 2022 г. по данным лабораторных исследований наблюдалось снижение уровня гемоглобина до 93 (норма от 120) г/л, повышение числа тромбоцитов крови до  $409 \cdot 10^9$ /л (норма до  $320 \cdot 10^9$ /л), СОЭ до 71 мм/ч; концентрации РФ в крови – до 52 (0–30) ГЕ/мл; IgG – до 23 (0–16) г/л, IgM – до 3,97 (1–2,5) г/л; протеинурия – 0,15 г/л, эритроцитурия – 46 в п/зр. В результате сиалометрии (стимулированной) получено 4,7 мл прозрачной слюны (норма). По данным сиалометрии выявлены начальные проявления паренхиматозного сиалоаденита. Пациентка осмотрена офтальмологом, выполнен тест Ширмера, который составил 4–5 мм (норма – от 10 мм), что дало основание для установления диагноза синдрома сухого глаза и сухого кератоконъюнктивита 2-й степени.

В июне 2022 г. пациентка поехала в Сирию, где произошел сильный эмоциональный стресс; появились головокружение, онемение рук, губ, нарушение речи, нарушение зрения, обильные менструации, образование синяков. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, патологические изменения не выявлены.

В августе 2022 г. больная обратилась к ревматологу, на приеме у врача ей стало плохо (нарушилась речь, возникла слабость в конечностях). Вызвана скорая медицинская помощь и 12.08.2022 пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКБ с диагнозом транзиторной ишемической атаки. По данным лабораторного обследования выявлены тромбоцитопения (число тромбоцитов крови –  $24 \cdot 10^9$ /л), выраженная анемия (уровень гемоглобина крови – 62 г/л); компьютерная томография (КТ) головного мозга – верхнечелюстной синусит. Данных за ишемическое повреждение головного мозга и стеноз брахиоцефальных артерий и везицевого круга не получено.

Во время госпитализации повторялись подобные повторные эпизоды онемения лица, нарушения речи и слабости. Проводились трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной массы, внутривенное введение преднизолона в дозе 60–90–30 мг/сутки. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись выраженная анемия (Hb – 73 г/л), тромбоцитопения (число тромбоцитов крови –  $16 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и повышение концентрации СРБ в сыворотке крови до 35 мг/л.

Пациентка переведена в ревматологическое отделение ГKB №52 для дообследования и исключения ревматологической патологии.

При поступлении в ревматологическое отделение ГKB №52 больная была в сознании, с ровным фоном настроения, однако отмечались заторможенность речи, «соскальзывание» при ответе на вопросы, грубые мнестические затруднения, которые проявлялись затруднением в ориентации в пространстве, времени, с ответами на вопросы о собственной личности относительно событий, произошедших более недели назад. Пациентка подтверждала наличие фотосенсибилизации, язвочек во рту (с ее слов, купировались за 3 дня до госпитализации), диффузную алопецию, повышение температуры до 38°C, боли в суставах кистей воспалительного ритма (усиление после состояния покоя), синдром Рейно. В области локтевых сгибов, предплечий отмечались множественные постинъекционные подкожные гематомы. При осмотре: околоушные железы незначительно увеличены, мягко-эластической консистенции, безболезненные при пальпации, свободной слюны в ротовой полости достаточно, пришеечный кариес отсутствовал, слизистые ротовой полости чистые. Припухшие и болезненные суставы отсутствовали.

При поступлении выполнены КТ легких, электро- и эхокардиография, УЗ-доплерография вен нижних конечностей: патология не выявлена. При лабораторном обследовании определялись анемия (Hb – 80 г/л), тромбоцитопения (число тромбоцитов крови –  $17 \cdot 10^9/\text{л}$ ), повышение уровня D-димера крови до 615 нг/мл (норма 0–232), активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови – до 672 (норма 0–248) Ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до 61 (норма 0–38) Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – до 55 (норма 0–38) Ед/л, концентрации ферритина сыворотки крови – до 161 (20–120) мкг/л, общего билирубина – до 23 (5–21) мкмоль/л, СРБ – до 11 (0–6) мг/л, содержания фибриногена в крови – до 6,5 (2,76–4,71) г/л, IgG – до 1721 (1000–1400) мг/дл, IgM – до 391 (130–170) мг/дл, антител к  $\beta 2$ -гликопротеину – до 122 (0–20) МЕ/мл, антител к SS-A52 (антиядерные антитела) – до ++++. В моче – повышение содержания уробилиногена (++) По данным УЗИ брюшной полости, почек, периферических лимфоузлов, МРТ головного мозга патология не выявлена.

В связи с тяжестью состояния, обусловленной мнестическими нарушениями, высоким риском кровотечения, подозрением на наличие ТТП, после осмотра ревматолога пациентка переведена в ОРИТ.

Формально патологические клинические и лабораторные проявления соответствовали критериям ACR/EULAR 2019 для диагноза СКВ: наличие АНФ, тромбоцитопении, диффузной аллопеции, артрита в анамнезе [21]. Однако обращало на себя внимание отсутствие за время заболевания специфических проявлений, характерных для СКВ, данных

за поражение гломерулярного аппарата по результатам морфологического исследования почечного биоптата, а также ключевого признака СКВ – повышения титра антител к двуспиральной ДНК. Учитывая наличие высокого титра антител к SSA, сухого кератоконъюнктивита, паренхиматозного паротита, на основании критериев ACR/EULAR [19] и PAMH [22] пациентке установлен диагноз болезни Шегрена с поражением слезных желез (ксерофтальмия, сухой кератоконъюнктивит 2-й степени), слюнных желез (ксеростомия, начальные проявления паренхиматозного сиалоаденита), суставов (артралгии, артрит в анамнезе), иммунологическими нарушениями (положительные АНФ, SS-A52, РФ). Однако у нашей пациентки отсутствовали цереброваскулит, демиелинизирующее заболевание, менингоэнцефалит, которые сопровождаются изменениями на МРТ, не характерные для СШ [19, 22], и присутствовали повышение активности ЛДГ крови, тяжелая Кумбс-негативная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, также не характерные для СШ, но характерные для ТТП, в связи с чем был выполнен анализ на антитела к ADAMTS13, которые составили 2 единицы Bathesda, активность самого фермента ADAMTS13 составила 0%.

На основании вышеизложенного нами установлен диагноз сочетания СШ и иТТП, проведено 7 сеансов плазмообмена в комбинации с пульс-терапией глюкокортикостероидами (ГКС) с хорошим, но нестойким эффектом, который ускользал после прекращения плазмообмена с последующим развитием рецидивов заболевания. Учитывая рецидивирующее течение патологического процесса, неполный ответ на плазмообмен, инициирована терапия моноклональными антителами к CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитам (ритуксимаб). Однако эффект лечения также был недостаточным, в связи с чем пациентка переведена в НМИЦ гематологии, где продолжены еженедельные внутривенные инфузии ритуксимаба. На фоне проводимой терапии активность ADAMTS13 в плазме крови увеличилась до 45%.

Однако, несмотря на положительный ответ на терапию, у нашей пациентки сохраняется очень высокий риск развития рецидива патологического процесса в связи с отсутствием на фоне лечения полной нормализации активности металлопротеиназы, сохранением тромбоцитопении, а также очень низкой активностью (<1,5%) ADAMTS13 в плазме крови на момент дебюта заболевания [23].

Мы также выполнили систематический обзор литературы, чтобы оценить возможное влияние СШ на течение ТТП. Поиск проводился в базе данных PubMed/MEDLINE с использованием терминов «Sjögren's syndrome» и «thrombotic thrombocytopenic purpura» (рисунок). Критериями исключения литературного источника из анализа являлись: обзорная статья, отсутствие полного текста (только аннотация), публикация не на английском языке. Мы не устанавливали временных ограничений относительно дат публикации. Найдено 27 статей, по результатам анализа заголовка и абстракта 7 статей исключены по причине несоответствия темы, 1 – в связи с публикацией на французском языке. Далее проанализирован полный текст оставшихся 19 статей, найдены 22 случая и ссылка еще на 1 статью с описанием случая сочетания СШ и ТТП – в источниках литературы (таблица).

### Результаты исследования и их обсуждение

По данным выполненного систематического обзора литературы (таблица), плазмообмен в комбинации с ГКС в качестве терапии первой линии применялся у 11/23, в виде монотерапии – у 2/23 пациентов. У 8/13 пациентов ответ на терапию расценивался как частичный либо полностью отсутствовал, в связи с чем 3/8 больных назначен ритуксимаб, 2/8 – циклофосфамид с положительным эффектом. У 6/23 пациентов с ТТП и СШ в качестве терапии первой линии плазмообмен и ГКС применялись в сочетании с ритуксимабом (у 4/6), циклофосфамидом (у 1/6), циклоспорином (у 1/6). В 5/6 случаев достигнут полный терапевтический эффект, в 1/6 – частичный.

В нашем обзоре, как и в проведенных ранее, есть ограничения: не во всех случаях, описанных в публикациях, включенных в анализ, определялись активность ADAMTS13, антитела к ферменту и исключались иные причины вторичного развития ТТП. В публикациях, в которых у пациентов оценивалась активность ADAMTS13, диагноз ТТП авторами устанавливался только на основании факта ее снижения, в то время как, согласно современным клиническим рекомендациям, верификация диагноза ТТП правомочна только при снижении активности фермента <10% от нормы, в связи с тем, что промежуточное снижение активности ADAMTS13 может наблюдаться и при других состояниях [48].

Поскольку ТТП является потенциально жизнеугрожающим состоянием, успех лечения зависит от ранней диагно-

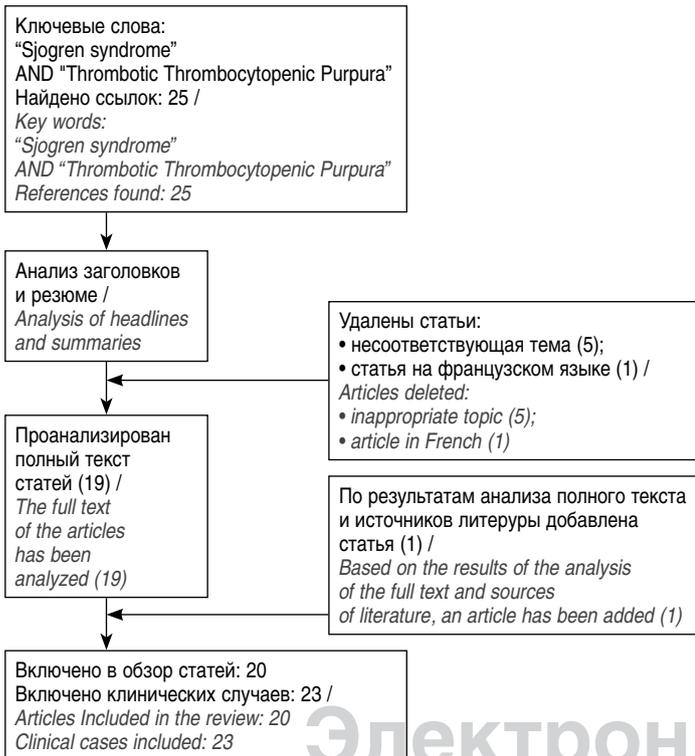


Рисунок. Схема включения статей в обзор.  
 Figure. The scheme for including the articles in the review.

Таблица. Эффективность терапии пациентов с синдромом Шегрена в сочетании с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (данные систематического обзора)  
 Table. The Efficacy of therapy in patients with Sjogren's syndrome in combination with thrombotic thrombocytopenic purpura (data from systematic review)

Ссылка / Reference	Количество пациентов с ТТП и СШ / The number of patients with TTP and SS	Терапия первой линии / First-line therapy	Ответ / Response	Терапия второй линии / Second-line therapy	Ответ / Response
1 Silvério-António M. et al 2022 [57]	1	глюкокортикостероиды (ГКС) + плазмообмен (TPE) / glucocorticosteroids (GCS) + plasma exchange (TPE)		ритуксимаб (РТХ) / rituximab (RTX)	+
2 Kasturiarachi B.M. et al 2022 [58]	1	TPE + РТХ / TPE + RTX			
3 Carvalho J.F. et al 2021 [54]	1	ГКС / GCS		TPE, РТХ / TPE, RTX	+
4 Zhou L. et al 2021 [59]	1	TPE + ГКС + РТХ / TPE + GCS + RTX			
5 Miller D.D. et al 2021 [60]	1	TPE + РТХ / TPE + RTX			
6 Hegde R. et al 2021 [61]	1	TPE + ГКС + РТХ / TPE + GCS + RTX			
7 Okumura T. et al 2020 [62]	1	ГКС + TPE / GCS + TPE		РТХ / RTX	+
8 Sun R. et al 2018 [63]	1	TPE + ГКС + циклоспорин А (ЦсА) / TPE + GCS + Cyclosporine A (CsA)		РТХ; бортезомиб (БТЗ) / RTX; bortezomib (BTZ)	–; +
9 Xu X. et al 2017 [64]	1	TPE + ГКС + циклофосфамид (ЦФ) / TPE + GCS + cyclophosphamide (CF)			
10 Jonsson M.K. et al 2015 [65]	1	TPE + ГКС / TPE + GCS			
11 Toumeh A. et al 2014 [66]	1	TPE + ГКС / TPE + GCS		РТХ / RTX	+
12 Yamashita H. et al 2013 [56]	2	TPE + ГКС / TPE + GCS			
13 Koga T. et al 2013 [67]	1	TPE + ГКС / TPE + GCS			
14 Lin T.Y. et al 2012 [68]	1	TPE + ГКС / TPE + GCS		ЦФ / CF	+
15 Garcia-Hejl C. et al 2008 [69]	1	TPE / TPE			
16 Abe H. et al 2002 [70]*	1	TPE + ГКС / TPE + GCS			
17 Schattner A. et al 2002 [71] *	1	TPE / TPE			
18 Campbell G.H. et al 1998 [72]*	1	TPE + ГКС / TPE + GCS		ЦФ / CF	+
19 Noda M. et al 1990 [73]*	1	TPE + ГКС / TPE+GCS			
20 Steinberg A.D. et al 1971 [74]*	3	ГКС / GCS			

\*+/- частичный ответ на терапию, либо рецидив ТТП; + хороший ответ на терапию; – нет ответа.

\* в исследовании не проводилось определение активности ADAMTS13.

\*+/- partial response to therapy, or recurrence of TTP; + good response to therapy; – no response. \* The study did not determine the activity of ADAMTS13.

стики и начала терапии. Впервые классический случай ТТП описал Dr. Eli Moschcowitz в 1924 г. у 16-летней девочки с остро возникшей лихорадкой, неврологической симптоматикой и тромбоцитопенией тяжелой степени, которая погибла через неделю после дебюта заболевания; на аутопсии обнаружены множественные тромбы в капиллярах [24]. Однако не всегда заболевание дебютирует с классической пентады (лихорадка, тромбоцитопения  $<30 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемолитическая анемия, почечное повреждение и неврологическая симптоматика) [25, 26]. К настоящему времени проведены многочисленные когортные исследования, которые показали, что все 5 признаков на момент дебюта заболевания наблюдаются менее чем у 10% пациентов с ТТП [27–32]. Поначалу симптомы могут быть неспецифическими и проявляться усталостью, головной болью, повышением температуры, бледностью кожных покровов и сыпью. На момент дебюта ТТП ее ключевой признак – выраженная тромбоцитопения – может отсутствовать [2], а у части пациентов выявляются минимальный шистоцитоз, легкая тромбоцитопения и умеренное повышение активности ЛДГ в крови как вариант атипичного дебюта иТТП [27]. У нашей пациентки в дебюте заболевания также не отмечалось «классической» клиники ТТП. Симптоматика развивалась в течение длительного времени: с детства отмечались признаки синдрома Шегрена (сухость эпизоды паротитов), также возможно именно в детстве у пациентки появились антитела к ADAMTS 13, которые отвечали за периодически выявляемую тромбоцитопению в анализах. Во время развернутой клинической картины при обследовании данных за почечное повреждение по данным морфологического исследования не подтверждено, лихорадка за время госпитализации отсутствовала.

Диагноз ТТП, особенно в случаях с атипичным дебютом, как у нашей пациентки, требует исключения других причин ТМА. В первую очередь исключаются вторичные причины ТМА, которые включают: злокачественную гипертензию [33, 34], диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) [2, 35], онкологическое заболевание [36, 37], применение некоторых лекарств (таких как тиклопедин, клопидогрель, прасугрел, циклоспорин) [11, 12, 38–41], трансплантацию костного мозга [42, 43], катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) [44, 45], синдром некроза костного мозга [46, 47], инфекцию [3–10], гемолитико-уремический синдром (ГУС), ТМА на фоне аутоиммунных заболеваний, HELLP-синдром при беременности (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count).

У нашей пациентки по данным лабораторного обследования, КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, периферических лимфоузлов, МРТ головного мозга исключены другие вторичные причины ТТП: инфекционные, онкологические заболевания, ДВС, прием каких-либо лекарств на момент дебюта, гипертензия, беременность, трансплантация костного мозга. Учитывая ранее устанавливавшийся диагноз СКВ и наличие антител к  $\beta 2$ -гликопротеину у пациентки, обсуждалась возможность развития ТМА в рамках АФС, однако остальные маркеры АФС (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), данные об осложненном акушерском анамнезе и о тромбозах отсутствовали. Для верифика-

ции некроза костного мозга у пациентки наблюдались нехарактерные проявления: нормальное число лейкоцитов крови, концентрация ферритина сыворотки крови, показатели миелограммы; отсутствие боли в спине [46]. Также обсуждался дебют атипичного ГУС, но для него характерно нарушение функции почек, которая у нашей пациентки соответствовала референсным значениям, тогда как неврологические нарушения, которые у нее были ярко выражены, чаще встречаются с ТТП, в связи с чем наиболее более вероятно, что в нашем случае развивалась именно ТТП [2].

Определение в плазме ADAMTS13 имеет решающее значение для подтверждения первоначального диагноза ТТП [2, 48–50]. Однако время ожидания результата исследования в разных лабораториях варьирует от нескольких дней до нескольких недель. Учитывая, что ТТП является жизнеугрожающим состоянием, которое требует безотлагательного лечения, для первичной диагностики иТТП при urgentных состояниях разработаны и валидированы системы клинической оценки (например, французская шкала [48, 26] или шкала PLASMIC [51]). Эти шкалы не заменяют определение ADAMTS13, но помогают выбрать тактику лечения до того, как будут получены результаты активности ADAMTS13 в плазме крови. Нашей пациентке взята кровь для определения активности ADAMTS13, однако согласно шкале PLASMIC у нее была высокая вероятность развития ТТП: иные причины ТМА исключены, число тромбоцитов крови  $<30 \cdot 10^9/\text{л}$ , отсутствие данных за онкологические заболевания, трансплантацию, MCV (средний объем эритроцитов)  $<90$  фл, MHO (качественный показатель скорости свертывания / международное нормализованное отношение)  $<1,5$  у.е. Учитывая тяжелое состояние, пациентке начато проведение процедур плазмообмена в сочетании с ГКС и гепаринотерапией под контролем тромбоэластографии. Проведено 7 сеансов плазмообмена в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном (в дозе 500 мг трижды, далее в дозе 250 мг трижды) с последующим назначением преднизолона перорально в дозе 1 мг/кг/сутки. После первого сеанса плазмообмена наблюдался положительный эффект: регресс неврологической симптоматики, нормализация активности ЛДГ, АСТ, АЛТ, увеличение числа тромбоцитов крови до  $66 \cdot 10^9/\text{л}$  и повышение уровня гемоглобина крови до 83 г/л. Однако при прекращении процедур плазмообмена вновь отмечалось нарастание активности ЛДГ, снижение числа тромбоцитов и уровня гемоглобина крови. После начала терапии получен результат определения активности ADAMTS13 и антител к ферменту: активность металлопротеиназы в плазме крови нашей пациентки до начала лечения составила 0% от уровня в контрольной плазме, также выявлены положительные антитела к ADAMTS13 в титре 2 единицы Bathesda, что подтвердило диагноз иТТП.

Хотя антитела к Ro-антигену – самый часто выявляемый тип антител у пациентов с ТТП (от 13,3 до 48%) [52, 53], а СШ – одно из самых частых аутоиммунных заболеваний, в литературе описаны только единичные случаи сочетания СШ и ТТП. J.F.Carvalho et al. на основании результатов проведенного систематического обзора литературы показали, что в большинстве случаев ТТП развивалась у пациентов с уже установленным диагнозом СШ, в связи с чем, несмотря на малое количе-

ство описанных случаев, авторы высказали предположение о том, что наличие СШ предрасполагает к развитию ТТП [54]. Напротив, M.Roriz et al. считают, что именно ТТП предрасполагает к развитию аутоиммунного заболевания, поскольку, по результатам их исследования, именно после дебюта ТТП новое аутоиммунное заболевание у 13,5% пациентов развивается через 10 лет, у 25% – через 12 лет [52].

Фактором неблагоприятного прогноза при ТТП является тяжелый дефицит ADAMTS13 (<5% от нормальной активности) [23], который у пациентов, серопозитивных по АНФ, развивается чаще в сравнении с серонегативными [55]. По данным систематического обзора, опубликованного Н.Yamashita et al., при сочетании СШ и ТТП монотерапия плазмообменом недостаточно эффективна: у пациентов, которым проводился только плазмообмен смертельные исходы и рецидивы заболевания развивались чаще, чем при применении плазмообмена в комбинации с ГКС [56]. Однако в анализируемой популяции не во всех случаях установления диагноза ТТП определялась активность ADAMTS13, в анализ включались пациенты с СШ и ГУС, при котором плазмообмен неэффективен [56].

Повреждение эндотелиальных клеток является ключевым звеном патогенеза при ТТП [75, 76]. Показано, что, несмотря на наличие антител к ADAMTS13, не у всех пациентов развивается ТТП даже при длительном наблюдении [75]. Возможно, при СШ, при котором также развиваются нарушение эндотелиального барьера и эндотелиальная дисфункция [77, 78], а также присутствуют факторы, препятствующие восстановлению эндотелия [79], имеются общие звенья патогенеза с ТТП. Однако в литературе описано очень мало случаев сочетания ТТП и СШ, что указывает на то, что это скорее всего два самостоятельных заболевания, которые могут влиять на течение друг друга. По данным проведенного нами обзора, более чем у половины пациентов с сочетанием СШ и ТТП плазмообмен, являющийся золотым стандартом лечения ТТП, недостаточно эффективен, что делает обоснованным рассмотрение раннего назначения иммуносупрессивной терапии у этой категории пациентов.

В настоящее время в литературе недостаточно публикаций, посвященных этой проблеме, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований влияния СШ на течение ТТП. Учитывая тяжелое жизнеугрожающее течение ТТП ранняя диагностика является крайне важной. Возможно именно ранее выявление заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии при первых признаках заболевания, которые у нашей пациентки появились еще в детском возрасте, позволит избежать тяжелых исходов и снизить смертность, в связи с чем необходимо дальнейшее накопление материала и проведение клинических исследований по этой проблеме [80].

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Боброва ЛА, Ватазин АВ, Демьянова КА, Добронравов ВА, Драпкина ОМ, Карунная АВ, и др. Клинические рекомендации: атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых. 2021. / Bobrova LA, Vatazin AV, Dem'yanova KA, Dobronravov VA, Drapkina OM, Karunnaya AV, dr. Klinicheskie rekomendatsii: atipichnyi gemolitiko-uremicheskii sindrom u vzroslykh. 2021. (In Russian).
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):312-322. DOI: 10.1111/jth.13571
3. Gunther K, Garizio D, Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2007 Sep;47(9):1710-6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01346.x
4. Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura – favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol.* 2011 May;153(4):515-9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08636.x
5. Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques (TMA-Rare Diseases Reference Center). Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol.* 2008 Sep;68(3):337-44. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2008.02143.x
6. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern Med.* 2010;49(7):689-93. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2957. Epub 2010 Apr 1. PMID: 20371960.
7. Franchini M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: proposal of a new pathogenic mechanism involving *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses.* 2005;65(6):1128-31. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.06.015
8. Talebi T, Fernandez-Castro G, Montero AJ, Stefanovic A, Lian E. A case of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant *Legionella pneumoniae*: review of pathogenesis and treatment. *Am J Ther.* 2011 Sep;18(5):e180-5. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181d1b4a1
9. Yagita M, Uemura M, Nakamura T, Kunitomi A, Matsumoto M, Fujimura Y. Development of ADAMTS13 inhibitor in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis causes thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Hepatol.* 2005 Mar;42(3):420-1. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.030
10. Turner RC, Chaplinski TJ, Adams HG. Rocky Mountain spotted fever presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1986 Jul;81(1):153-7. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90201-9
11. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2000 May 16;132(10):794-9. DOI: 10.7326/0003-4819-132-200005160-00005
12. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 2012 Nov;38(8):845-53. DOI: 10.1055/s-0032-1328894
13. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic

- uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):936-43. DOI: 10.3324/haematol.10963
14. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017 Apr 6;1(10):590-600. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017005124
  15. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2023-9; quiz 2142. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496752
  16. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1598. DOI: 10.1097/MD.0000000000001598
  17. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost*. 2009 Aug;102(2):371-8. DOI: 10.1160/TH08-12-0825
  18. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205375
  19. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
  20. Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):141-154. DOI: 10.1080/03009742.2017.1324909
  21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
  22. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. / Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Shegrena. URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_b\\_shyogrena.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_b_shyogrena.pdf) (In Russian).
  23. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):466-471. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758656
  24. Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the Terminal Arterioles and Capillaries: A Hitherto Undescribed Disease. *Proc. N.Y. Pathol. Soc*. 1924; (24): 21-24.
  25. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004 Jun 1;103(11):4043-9. DOI: 10.1182/blood-2003-11-4035
  26. Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1181-6. DOI: 10.3324/haematol.2011.049676
  27. Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M. A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2012;27(4):221-6. DOI: 10.1002/jca.21216. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22467376.
  28. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. 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. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
  29. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):819-26. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x
  30. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1676-82. DOI: 10.1002/psc.24612
  31. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J*. 2016 Jan; 46(1):71-9. DOI: 10.1111/imj.12935
  32. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med*. 2010;49(1):7-15. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2706
  33. Khanal N, Dahal S, Upadhyay S, Bhatt VR, Bierman PJ. Differentiating malignant hypertension-induced thrombotic microangiopathy from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol*. 2015 Jun;6(3):97-102. DOI: 10.1177/2040620715571076
  34. Akimoto T, Muto S, Ito C, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(2):77-83. DOI: 10.3109/10641963.2010.503303
  35. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):528-34. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1087
  36. Govind Babu K, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedalscience*. 2016 Jun 28;10:649. DOI: 10.3332/ecancer.2016.649
  37. Morton JM, George JN. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2016 Jun;12(6):523-30. DOI: 10.1200/JOP.2016.012096
  38. Young BA, Marsh CL, Alpers CE, Davis CL. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome following kidney and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1996 Oct;28(4):561-71. DOI: 10.1016/s0272-6386(96)90468-0
  39. Chinnakotla S, Leone JP, Fidler ME, Hammeke MD, Tarantolo S. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. *Transplantation*. 2000 Aug 15;70(3):550-2. DOI: 10.1097/00007890-200008150-00029
  40. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2001 Sep;8(5):286-93. DOI: 10.1097/00062752-200109000-00004
  41. Skerka C, Licht C, Mengel M, Uzonyi B, Strobel S, Zipfel PF, et al. Autoimmune forms of thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis: Indications for a disease spectrum and common pathogenic principles. *Mol Immunol*. 2009; 46: 2801-7. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.05.018
  42. van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hené RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, et al. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone

- marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1999 Jun 1;93(11):3798-802.
43. Schriber JR, Herzig GP. Transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 1997 Apr; 34(2):126-33.
  44. Cerveny KC, Sawitzke AD. Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Lupus*. 1999; 8(6):477-81. DOI: 10.1177/096120339900800613
  45. Thachil J. The difficult distinction between antiphospholipid syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):294-5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08043.x
  46. Parekh HD, Reese JA, Cobb PW, George JN. Bone marrow necrosis discovered in a patient with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):264-6. DOI: 10.1002/ajh.23840
  47. Gangaraju R, May JE, Williams LA 3rd, Reddy VB, MacLennan P, Marques MB. Fat embolism syndrome due to bone marrow necrosis in patients with hemoglobinopathies: A life-threatening complication mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):E64-E66. DOI: 10.1002/ajh.25363
  48. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2021 May;19(5):1381. DOI: 10.1111/jth.15006
  49. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1998; 1578–1584.
  50. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26;339(22):1585-94. DOI: 10.1056/NEJM199811263392203
  51. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e157-e164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
  52. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1598. DOI: 10.1097/MD.0000000000001598
  53. Swisher KK, Lewis QF, James JA, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, et al. The Frequency of Rheumatic Disease Autoantibodies in Patients with ADAMTS13-Deficient Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (TTP). *Blood*. 2007;110(11):2090. DOI: 10.1182/blood.V110.11.2090.2090
  54. Carvalho JF, Shoenfeld Y. Sjögren's Syndrome Associated With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case-Based Review. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):621-629. DOI: 10.1007/s40744-020-00265-w
  55. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jul;83(4):233-244. DOI: 10.1097/01.md.0000133622.03370.07
  56. Yamashita H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Thrombotic thrombocytopenic purpura with an autoantibody to ADAMTS13 complicating Sjögren's syndrome: two cases and a literature review. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar;23(2):365-73. DOI: 10.1007/s10165-012-0644-7
  57. Silvério-Antônio M, Alves Ribeiro L, Medeiros J, Fonseca JE, Romão VC. Sjögren's syndrome presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura in a male patient with previous Kikuchi–Fujimoto disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Dec; 40(12):2472-2473. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/utteqf
  58. Kasturiarachi BM, Alsbrook DL, Crook J, Shah N. An Immunologic Storm: A Case of Encephalitis and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Underlying Likely Sjogren's Syndrome Induced by a COVID-19 Immune Response. *Neurohospitalist*. 2022 Jul;12(3):529-535. DOI: 10.1177/19418744221079447
  59. Zhou L, Zhu Y, Jiang M, Su J, Liu X, Jiang Y, et al. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Sjögren's syndrome and non-neutralising antibodies to ADAMTS13: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 3;21(1):804. DOI: 10.1186/s12884-021-04167-9
  60. Miller DD, Krenzer JA, Kenkre VP, Rose WN. Sequential Immune Thrombocytopenia (ITP) and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in an Elderly Male Patient with Primary Sjogren's Syndrome: When in Doubt, Use the PLASMIC Score. *Case Rep Med*. 2021 Nov 30;2021:6869342. DOI: 10.1155/2021/6869342
  61. Hegde R, Ismail R, Vegunta A, Megahed A, Sharma P, Rosovsky M. Atypical posterior reversible encephalopathy syndrome in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura with Sjogren's syndrome. *Radiol Case Rep*. 2021 Apr 19;16(6): 1552-1556. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.035
  62. Okumura T, Hashimoto K, Aomura D, Kurasawa Y, Hara Y, Fujii K, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with Rituximab Associated with Primary Sjögren's Syndrome and Primary Hypothyroidism. *Intern Med*. 2020 Mar 1; 59(5):715-719. DOI: 10.2169/internalmedicine.3722-19
  63. Sun R, Gu W, Ma Y, Wang J, Wu M. Relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with Sjögren syndrome: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43):e12989. DOI: 10.1097/MD.00000000000012989
  64. Xu X, Zhu T, Wu D, Zhang L. Sjögren's syndrome initially presented as thrombotic thrombocytopenic purpura in a male patient: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1421-1426. DOI: 10.1007/s10067-017-3912-2
  65. Jonsson MK, Hammenfors D, Oppegaard O, Bruserud Ø, Kittang AO. A 35-year-old woman with influenza A-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jun;26(4):469-72. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000255
  66. Toumeh A, Josh N, Narwal R, Assaly R. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with primary Sjogren syndrome treated with rituximab: a case report. *Am J Ther*. 2014 Mar-Apr;21(2):e56-60. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182459aa0
  67. Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A, Furusu A, Taguchi T, et al. Renal thrombotic microangiopathies/thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Rheumatol Int*. 2013 Jan;33(1):227-30. DOI: 10.1007/s00296-010-1569-0
  68. Lin TY, Chang CC, Chang CC, Yuan JY, Chen HH. Cyclophosphamide-rescued plasmapheresis-unresponsive secondary thrombotic thrombocytopenic purpura caused by Sjögren's syndrome. *Arch Med Sci*. 2012 Nov 9;8(5):934-8. DOI: 10.5114/aoms.2012.30788
  69. Garcia-Hejl C, Fagot T, Foissaud V, Samson T, Defuentes G, Clavier B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008 May-Jun;66(3):327-31. DOI: 10.1684/abc.2008.0206
  70. Abe H, Tsuboi N, Yukawa S, Tsuji S, Hayashi H, Yukawa N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjögren's syndrome with crescentic glomerulonephritis and membranous nephritis. *Mod Rheumatol*. 2004;14(2): 174-8. DOI: 10.1007/s10165-004-0287-4
  71. Schattner A, Friedman J, Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb; 21(1):57-9. DOI: 10.1007/s100670200013
  72. Campbell GN, Gallo JH. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Sjögren's syndrome. *Aust N Z J Med*. 1998 Apr;28(2):214. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1998.tb02974.x
  73. Noda M, Kitagawa M, Tomoda F, Iida H. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a complicating factor in a case of polymyositis and Sjögren's syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1990 Aug;94(2):217-21. DOI: 10.1093/ajcp/94.2.217

74. Steinberg AD, Green WT Jr, Talal N. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjögren's syndrome. *JAMA*. 1971 Feb 1;215(5):757-61.
75. Cauchois R, Muller R, Lagarde M, Dignat-George F, Tellier E, Kaplanski G. Is Endothelial Activation a Critical Event in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura? *J Clin Med*. 2023 Jan 18;12(3):758. DOI: 10.3390/jcm12030758
76. Staley EM, Cao W, Pham HP, Kim CH, Kocher NK, Zheng L, et al. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):166-175. DOI: 10.3324/haematol.2018.198275
77. Cong X, Zhang XM, Zhang Y, Wei T, He QH, Zhang LW, et al. Disruption of endothelial barrier function is linked with hyposecretion and lymphocytic infiltration in salivary glands of Sjögren's syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Oct;1864(10):3154-3163. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.07.002
78. Łuczak A, Małeckı R, Kulus M, Madej M, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Cardiovascular Risk and Endothelial Dysfunction in Primary Sjogren Syndrome Is Related to the Disease Activity. *Nutrients*. 2021 Jun 17;13(6):2072. DOI: 10.3390/nu13062072
79. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Caterbi S, Luccioli F, Santoboni G, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage? *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):536-44. DOI: 10.1093/rheumatology/keu320
80. Криулина ТЮ, Алексеева ЕИ, Шилькрот ИЮ, Дворяковская ТМ, Сурков АГ. Медицинская помощь детям с ювенильным артритом в Российской Федерации и в мире. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(4):84-103. /

Kriulina TYu, Alexeeva EI, Shilkrot IYu, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG. Health care for children with juvenile arthritis in the Russian Federation and in the world. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(4):84-103. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-84-103

#### Информация о соавторах:

Мувовина Зинаида Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, заведующая ревматологическим отделением Городской клинической больницы №52, доцент кафедры общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики «Центральной государственной медицинской академии» Управления делами Президента Российской Федерации ORCID: 0000-0001-5809-6015

Загребнева Алена Игоревна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ревматологии Городской клинической больницы №52, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова ORCID: 0000-0002-3235-1425

Климович Инна Николаевна, ревматолог Городской клинической больницы №52 ORCID: 0009-0002-4668-1211

#### Information about co-authors:

Zinaida Yu. Mutovina, MD, PhD, Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department of the City Clinical Hospital No 52, Associate Professor of the Department of General Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs ORCID: 0000-0001-5809-6015

Alena I. Zagrebneva, MD, PhD, Head of the Rheumatology Department of the City Clinical Hospital No 52, Associate Professor of the Department of General Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University ORCID: 0000-0002-3235-1425

Inna N. Klimovich, Rheumatologist of the City Clinical Hospital No 52 ORCID: 0009-0002-4668-1211

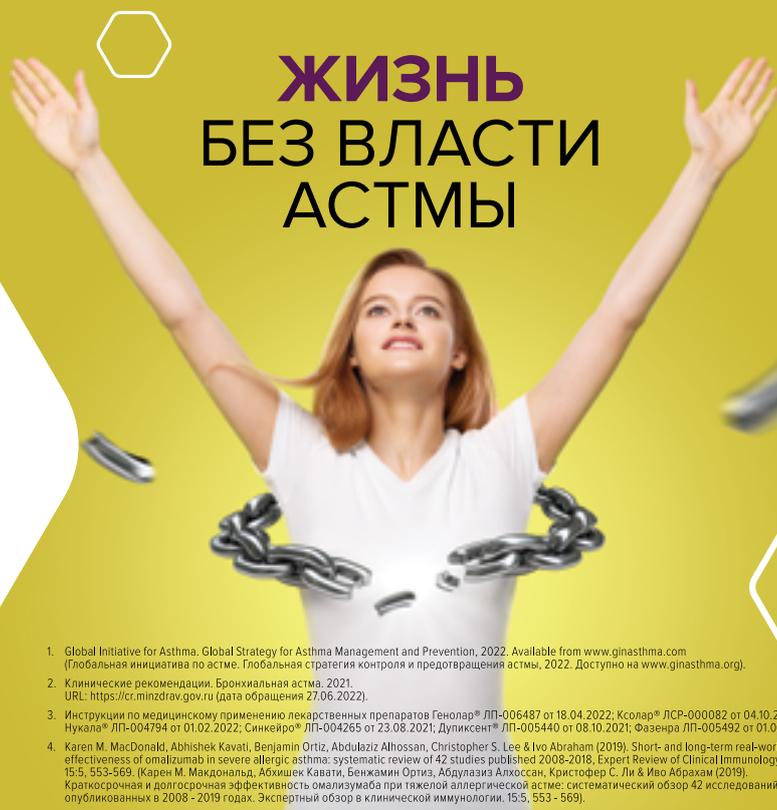


- Единственный класс биологической терапии, рекомендованный для лечения атопической бронхиальной астмы<sup>1-3</sup>
- Снижает количество и частоту обострений<sup>4</sup>
- Способствует отмене или снижению приема ГКС<sup>4</sup>

ГКС — глюкокортикостероиды



ЛП-006487



**ЖИЗНЬ  
БЕЗ ВЛАСТИ  
АСТМЫ**

реклама

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) (Глобальная инициатива по астме. Глобальная стратегия контроля и предотвращения астмы, 2022. Доступно на [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 27.06.2022).
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 18.04.2022; Ксолар® ЛСР-000082 от 04.10.2021; Нукала® ЛП-004794 от 01.02.2022; Синкейро® ЛП-004265 от 23.08.2021; Дуликсент® ЛП-005440 от 08.10.2021; Фаэдра ЛП-005492 от 01.03.2022.
4. Karen M. MacDonald, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdulaziz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham (2019). Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15:5, 553-569. (Карен М. Макдональд, Абхисек Кавати, Бенжамин Ортиз, Абдулазиз Алхоссан, Кристофер С. Ли & Иво Абрахам (2019). Краткосрочная и долгосрочная эффективность омализумаба при тяжелой аллергической астме: систематический обзор 42 исследований, опубликованных в 2008 - 2019 годах. Экспертный обзор в клинической иммунологии, 15:5, 553 - 569).



ООО «Генериум-Некст», 601125, Владимирская обл., пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263, тел. +7(495)988-47-94

[www.generium.ru](http://www.generium.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.