

# ВРОЖДЕННАЯ ФОРМА ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ. КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

## Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report and review

Накостоев И. М.<sup>1</sup>, Авдонин П. П.<sup>2</sup>, Грибанова Е. О.<sup>1</sup>, Калинин Н. Н.<sup>3</sup>, Цветаева Н. В.<sup>1</sup>, Петрова В. И.<sup>1</sup>, Калинина И. И.<sup>4</sup>, Канаева М. Л.<sup>1</sup>, Журавлев В. В.<sup>1</sup>, Бiryukova Л. С.<sup>1</sup>, Авдонин П. В.<sup>2</sup>, Рыжко В. В.<sup>1</sup>

Nakastoev I. M.<sup>1</sup>, Avdonin P. P.<sup>2</sup>, Gribanova E. O.<sup>1</sup>, Kalinin N. N.<sup>3</sup>, Tsvetaeva N. V.<sup>1</sup>, Petrova V. I.<sup>1</sup>, Kalinina I. I.<sup>4</sup>, Kanaeva M. L.<sup>1</sup>, Zhuravlev V. V.<sup>1</sup>, Biryukova L. S.<sup>1</sup>, Avdonin P. V.<sup>2</sup>, Ryzhko V. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, Moscow

<sup>2</sup> Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, Москва

<sup>2</sup> Koltsov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>3</sup> МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup> Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва

<sup>4</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

### РЕЗЮМЕ

**Резюме.** Представлен клинический случай десятилетнего наблюдения пациента с тяжелой формой врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которому проводилась постоянная заместительная терапия переливаниями свежезамороженной плазмы (СЗП). При первом обследовании активность ADAMTS-13 в плазме крови пациента не выявлялась, содержание мультимеров фактора фон Виллебранда было повышено. В процессе лечения течение заболевания периодически осложнялось острой почечной недостаточностью и печеночной дисфункцией. Все осложнения возникали при удлинении интервалов между процедурами плазмафереза и носили частично обратимый характер. На том основании, что при обследовании не был обнаружен ингибитор ADAMTS-13, а симптомы заболевания появились в раннем детстве (петехии на коже при инфекциях), была установлена врожденная форма ТТП. После уточнения формы заболевания процедуры плазмафереза были заменены на плановое переливание СЗП. Оценивая динамику снижения числа тромбоцитов, определяли необходимые интервалы между трансфузиями. Исследовали динамику снижения активности ADAMTS-13 после трансфузии СЗП. В результате лечения на протяжении последних 6 лет тяжелых осложнений заболевания не было, пациент ведет активный образ жизни, учится и работает.

### ABSTRACT

**Summary.** We present a ten-year follow-up of a patient with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), who received permanent replacement therapy with freshly frozen plasma (FFP) transfusions. At presentation, the patient had no activity of plasma ADAMTS-13 and an increased concentration of von Willebrand factor multimers. During treatment, the disease was complicated by occasional acute renal failure and hepatic dysfunction. These complications developed when the intervals between plasmapheresis were extended, and were partially reversible. Given the absence of ADAMTS-13 inhibitor and the early childhood history of the signs of the disease (petechiae during infections), the patient was diagnosed with congenital TTP. After the nature of the disease was thus established, plasmapheresis was replaced with regular transfusions of FFP. The intervals between transfusions were determined by monitoring the falling platelet counts and ADAMTS-13 activity. As a result of the treatment over the past 6 years, there have been no serious complications, and the patient leads an active lifestyle, studies and works. Over the course of the treatment, the patient received over 150 transfusions of FFP (amounting to over 100 liters of FFP), but despite the numerous transfusions, the patient has not contracted viral hepatitis or HIV.

За время наблюдения больному проведено более 150 трансфузий СЗП, перелито более 100 л СЗП. Несмотря на большой объем трансфузий донорской плазмы от многих доноров, у пациента не выявляются маркеры вирусного гепатита и ВИЧ.

Таким образом, индивидуально спланированная заместительная терапия переливаниями СЗП больному с врожденной формой ТТП позволила избежать развития тяжелых осложнений, приводящих пациентов к инвалидности. При этом использование карантинизированной или вирусинактивированной СЗП значительно снижает риск инфицирования.

**Ключевые слова:** тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, плазмаферез, свежзамороженная плазма, ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда, синдром Апшо—Шульмана

**Для цитирования:** Накастоев И. М., Авдонин П. П., Грибанова Е. О., Калинин Н. Н., Цветаева Н. В., Петрова В. И., Калинина И. И., Канаева М. Л., Журавлев В. В., Бирюкова Л. С., Авдонин П. В., Рыжко В. В. Врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Краткий обзор и описание клинического случая. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(2):191–199  
doi: 10.25837/HAT.2018.39..2..010

**Для корреспонденции:** Накастоев Ислам Мухарбекович, к. м. н., врач-гематолог, научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: slep06@gmail.com

**Финансирование.** Биохимическая часть представленных в данной работе исследований выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-04-01267.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 15.10.2018

Thus, a tailored replacement therapy with FFP administered to a patient with congenital TTP helped to avoid severe debilitating complications, while the use of quarantine or virus-inactivated FFP minimized the risk of transfusion-related infections.

**Key words:** thrombotic thrombocytopenic purpura, plasmapheresis, freshly frozen plasma, ADAMTS-13, von Willebrand factor, Upshaw—Schulman syndrome

**For citation:** Nakastoev I. M., Avdonin P. P., Griбанова E. O., Kalinin N. N., Tsvetaeva N. V., Kalinina I. I., Kanaeva M. L., Zhuravlev V. V., Biryukova L. S., Avdonin P. V., Ryzhko V. V. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report and review. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2018; 63(2):191–199 (in Russian)  
doi: 10.25837/HAT.2018.39..2..010

**For correspondence:** Nakastoev Islam Mukharbekovich, PhD, hematologist, research scientist, department of hematological diseases' chemotherapy, National Research Center for Hematology, Russia, Moscow. E-mail: slep06@gmail.com

**Information about authors:**

Nakastoev I. M. <https://orcid.org/0000-0002-8712-9813>;

Avdonin P. P. <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>;

Griбанова E. O. <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>;

Kalinin N. N. Scopus Author ID: 57194416165;

Tsvetaeva N. V. <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>;

Kalinina I. I. Scopus Author ID: 36496920100;

Kanaeva M. L. <https://orcid.org/0000-0001-6840-6152>;

Zhuravlev V. V. <https://orcid.org/0000-0003-3034-4843>;

Biryukova L. S. <https://orcid.org/0000-0003-1098-8406>;

Avdonin P. V. <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>;

Ryzhko V. V. <https://orcid.org/0000-0003-1221-3495>.

**Financial disclosure.** The biochemical part of the studies presented in this paper was supported by RFBR grant №17-04-01267.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 15 Oct 2018

## Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — редкое заболевание, которое встречается с частотой 4:1 000 000 населения, характеризуется быстро прогрессирующим течением и высокой летальностью при отсутствии лечения (до 90%) [1].

В 1924 г. E. Moschcowitz впервые описал у 16-летней девушки заболевание, сопровождавшееся высокой лихорадкой, острым внутрисосудистым гемолизом, геморрагической пурпурой, комой и смертью через 2 нед от дебюта заболевания. На вскрытии были выявлены множественные гиалиновые (тромбоцитарные) тромбы в терминальных артериолах и капиллярах [2].

Первый шаг к пониманию патогенеза заболевания был сделан в 1982 г., когда J. Moake обнаружил «необычно крупные» мультимеры фактора фон Виллебранда (vWF) в сыворотке пациентов с семейной формой ТТП и выдвинул гипотезу об отсутствии у них протеазы или дисульфидной редуктазы, расщепляющей эти макромолекулы [3].

vWF синтезируется в клетках эндотелия и мегакариоцитах, производящих тромбоциты. Основное количество секретируется в кровь эндотелием из специализированных везикул — телец Вейбеля—Паладе. vWF представляет собой группу высокомолекулярных гликопротеинов плазмы крови — мультимеров,

образованных из разного числа одинаковых белковых субъединиц (мономеров). Масса наиболее крупных мультимеров (гипермультимеров) доходит до 20 тыс. кДа. Перед поступлением в кровь предшественник зрелого белка проходит стадию частичного протеолитического расщепления под воздействием металлопротеазы. В результате в плазме vWF представлен в виде набора мультимеров массой от нескольких сот до нескольких тысяч килодальтонов. Каждый мультимер способен связываться с тромбоцитами или клетками поврежденного эндотелия. Наибольшей тромбогенной активностью обладают гипермультимеры. Сдвиг мультимерного состава в сторону накопления гипермультимеров приводит к развитию тромботических микроангиопатий. Напротив, сниженная масса мультимеров характерна для болезни фон Виллебранда.

В 1996 г. у больных, страдающих ТТП, был выявлен дефицит протеазы [4–5], что подтвердило гипотезу J. Moake. В 1997 г. Furlan et al. сообщили о наблюдении 4 больных с ТТП и глубоким дефицитом металлопротеазы, отвечающей за расщепление vWF [6].

В 1998 г. в двух независимых ретроспективных исследованиях было показано, что в 20 из 24 [7] и 37 из 37 [8] случаях рецидивирующей ТТП в сыворотке больных наблюдался дефицит протеазы. В 2001 г. эта металлопротеаза была выделена и идентифицирована как ADAMTS-13 (*a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13*) [9–10].

Таким образом, в основе развития ТТП лежит глубокий дефицит (<10%) ADAMTS-13 [6, 11–14], что приводит к нарушению нормального расщепления vWF. Циркуляция в кровотоке гипермультимеров vWF приводит к образованию тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах различных органов.

В 1966 г. E. L. Amorosi была предложена диагностическая пентада симптомов:

- 1) тромбоцитопения;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия;
- 3) лихорадка;
- 4) транзиторные неврологические нарушения;
- 5) повреждение почек [1].

Однако все 5 клинических симптомов заболевания встречаются далеко не всегда. Наличие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии, не связанных с другой патологией или клинической причиной, достаточно для того, чтобы заподозрить ТТП и незамедлительно начать лечение [15–16].

Выделяют врожденную и приобретенную формы ТТП. Приобретенную форму ТТП подразделяют на иммунную и вторичную (неиммунную). Иммунная форма составляет 50–55% случаев ТТП и вызвана ингибированием ADAMTS-13 аутоантителами, преимущественно класса G. Вторичная форма ТТП может быть связана с онкологическими заболеваниями, трансплантацией органов и тканей, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, приемом лекарственных препаратов,

беременностью [17]. Врожденная форма болезни, или синдром Апшо—Шульмана (Upshaw—Schulman), составляет около 2% всех случаев заболевания и обусловлена мутациями в гене ADAMTS-13 [12]. Диагноз подтверждается при активности ADAMTS-13 менее 10% и отсутствии ингибитора ADAMTS-13 [18]. В литературе описано более 150 различных мутаций, сопровождающих это заболевание. Большинство из них (86%) приводит к снижению секреции ADAMTS-13 [19].

Важное значение имеет раннее начало лечения, поскольку в отсутствие адекватной терапии летальность может достигать 90% [1]. Лечение высокообъемными плазмообменами с замещением удаляемых объемов переливаниями донорской свежезамороженной плазмы (СЗП) снизило смертность при ТТП до 10–20% [20].

Плазмаферез в лечении ТТП позволяет: а) элиминировать антитела к ADAMTS-13 из крови пациента, б) элиминировать ультрамультимеры vWF, в) восполнить дефицит ADAMTS-13 за счет трансфузии донорской плазмы. Однако, несмотря на проведение лечебного плазмафереза, у одной трети пациентов возникает рецидив заболевания [21].

Аутоиммунный генез приобретенной формы ТТП дает возможность использования в лечении иммуносупрессивных препаратов. С этой целью применяют глюкокортикостероидные гормоны, внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин, цитостатики (винкристин) и анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб).

В последние годы в лечении ТТП все чаще используют анти-CD20 моноклональные антитела, особенно в тех случаях, когда болезнь характеризуется множественными рецидивами. Ритуксимаб применяют с целью блокирования производства анти-ADAMTS13 антител вследствие истощения пула В-лимфоцитов. Froissart et al. [22] опубликовали результаты проспективного исследования эффективности ритуксимаба (1 раз в неделю по 375 мг/м<sup>2</sup> — от 2 до 13 введений) у больных с ТТП. В исследование были включены 22 взрослых пациента без эффекта или с рецидивом ТТП после терапии плазмаферезами. Показано достоверное уменьшение периода от начала лечения до наступления ремиссии заболевания и отсутствие рецидивов в первый год терапии.

Единственными методами терапии ТТП, получившими доказательства эффективности в больших рандомизированных исследованиях, остаются плазмообмен и трансфузии СЗП.

При подозрении на ТТП, обусловленном наличием тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии, необходимо срочное лечение, поскольку позднее начало терапии приводит к ранней смертности пациентов. В 1991 г. рабочая группа по аферезу из Канады (Canadian Apheresis Group) продемонстрировала преимущество выживаемости пациентов, получавших лечение плазмаферезом, перед паци-

ентами, получавшими только трансфузии СЗП [15]. В настоящее время одобренная большинством экспертов базисная терапия ТТП включает ежедневный плазмообмен [24–26]. При отсутствии возможности экстренного плазмообмена показано переливание больших доз СЗП (20–30 мл/кг массы тела в сутки). Достижением ремиссии заболевания считается регресс клинических симптомов, нормализация числа тромбоцитов, стабилизация уровня гемоглобина, уменьшение сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [27]. Наиболее важным признаком ответа на лечение считается увеличение числа тромбоцитов до нормального значения. Терапию следует продолжать как минимум в течение 2 дней после достижения эффекта [21].

После отмены лечения необходим тщательный мониторинг динамики показателей тромбоцитов. По данным различных авторов, в 20–50% случаев заболевание приобретает рецидивирующее течение [21, 28, 29].

Врожденная ТТП — более редкая форма заболевания. Всего описано около 100 пациентов во всем мире. Для больных с врожденной формой ТТП характерно устойчиво низкое содержание ADAMTS-13 в сыворотке крови. Заболевание может протекать бессимптомно до развития провоцирующих событий (инфекции, прививки, употребление алкоголя, беременность).

Радикальных методов лечения врожденной формы ТТП, позволяющих достичь длительного эффекта, до сих пор не существует. Продолжается активное изучение рекомбинантного ADAMTS-13 (rADAMTS-13). Antoine et al. продемонстрировали *in vitro* активность rADAMTS-13 для расщепления ультрамультимеров vWF в плазме пациентов с врожденной формой ТТП [23]. В 2012 г. группа ученых из Австрии доказала эффективность использования человеческого rADAMTS-13 на мышинных моделях ТТП [41]. В настоящее время проводится первая фаза открытого многоцентрового исследования rADAMTS-13 с целью оценки фармакокинетики и безопасности применения у пациентов с врожденной формой ТТП [42].

Для врожденной ТТП свойственно непрерывно-рецидивирующее течение. Эпизоды обострения болезни обычно происходят раз в 3–4 нед, что требует профилактического проведения регулярных трансфузий СЗП (10–15 мл/кг массы тела).

СЗП содержит весь комплекс компонентов свертывающей системы, системы комплемента, иммуноглобулины, другие белки, липиды, углеводы и неорганические вещества. Показания к трансфузии СЗП включают дефицит факторов свертывания (при отсутствии специфического препарата), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис, тяжелое поражение печени и ТТП. Трансфузии всех компонентов крови, в том числе и СЗП, могут сопровождаться нежелательными последствиями. К ним относятся анафилактическая реакция, токсичность цитрата, инфицирование вирусными заболеваниями.

До 21% переливаний СЗП сопровождается аллергическими реакциями [30]. Клинические проявления могут варьировать от легких симптомов до отека Квинке и анафилактического шока. Нечастым, но наиболее опасным для жизни реципиента осложнением бывает острое посттрансфузионное повреждение легких, которое чаще развивается при трансфузиях донорской плазмы, чем других компонентов крови. Проанализировав около 200 тыс. трансфузий, Popovskiy и Moore [31] установили, что острое посттрансфузионное повреждение легких является наиболее вероятным осложнением, которое приводит к смерти, но, как правило, не диагностируется. Частота встречаемости острого посттрансфузионного повреждения легких — примерно один случай на каждые 5000 трансфузий [31, 32]. Возникновение острого посттрансфузионного повреждения легких связано с наличием в переливаемых компонентах крови донора специфических антител к антигенам HLA I и II классов.

В связи с необходимостью регулярных трансфузий СЗП при рецидивирующей приобретенной или врожденной форме ТТП решение вопроса об инфекционной безопасности реципиента становится особенно актуальным. В литературе есть сведения о том, что частота трансмиссии вирусных заболеваний при трансфузиях компонентов крови возрастает для реципиентов с 3,6 до 36 случаев на 1000 пациентов при увеличении числа доноров от 1 до 8 [33].

Существует несколько направлений повышения инфекционной безопасности трансфузий. В первую очередь это формирование кадровых безвозмездных доноров. Риск передачи гемотрансмиссивных инфекций выше при привлечении доноров-родственников и платных доноров [34–37]. Следующий шаг — лабораторная диагностика вирусов. В настоящее время внедряются технологии микрочипов в лабораторной вирусологической диагностике, которые позволят расширить спектр одновременно анализируемых патогенов и выполнять множество анализов параллельно. Но и эти меры не исключают полностью риск инфицирования. Связано это с наличием фазы серонегативного окна, мутантных или вариантных форм вируса и с вероятностью неполного ответа на инфекцию у доноров. Для СЗП карантинизация, предусматривающая обязательное обследование донора через 6 мес после плазмодачи, полностью нивелирует сероконверсивное окно. Однако ограниченный спектр тестируемых вирусов допускает передачу герпесвирусов, Т-лимфотропного вируса человека, вируса Западного Нила, вирусов других гепатитов, парвовируса В19 и т. д. Для решения этой проблемы внедрены и широко используются различные методы инактивации патогенов в компонентах крови. Таким образом, тщательный отбор доноров, лабораторное обследование, карантинизация и инактивация патогенов в компонентах крови позволяют максимально снизить риск инфицирования реципиента [37–40].

Цель данной работы — выработать рациональный режим заместительной терапии больного ТТП на основании клинических проявлений и лабораторных данных. Оценить эффективность и безопасность длительного применения СЗП.

## Описание клинического случая

Мужчина 23 лет (1983 г. р.) обратился к врачу в апреле 2006 г., когда на фоне вирусной инфекции и повышения температуры тела до 38 °С на коже появились мелкоочечные геморрагические высыпания. Со слов больного, подобные высыпания наблюдались и раньше при повышении температуры тела (количество тромбоцитов не исследовалось). При обследовании были выявлены тромбоцитопения ( $35 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемия (гемоглобин 83 г/л). В пунктате костного мозга содержалось достаточное количество мегакариоцитов, красный росток был раздражен.

Больному был установлен диагноз иммунной тромбоцитопении и назначено лечение преднизолоном в дозе 120 мг/сут. Через месяц от начала терапии при сохраняющейся тромбоцитопении ( $30 \times 10^9/\text{л}$ ) у

пациента появилась клиническая картина нарушения мозгового кровообращения, которая сопровождалась моторной афазией, ретроградной амнезией, нарушением сознания. В последующем развился правосторонний гемипарез. Возникшее осложнение было расценено как геморрагический инсульт в левой гемисфере. Однако по результатам компьютерной томографии головного мозга очагов кровоизлияния или ишемии выявлено не было, описанные симптомы спонтанно исчезли в течение суток. В июле 2006 г. впервые был госпитализирован в Гематологический научный центр (ГНЦ) в связи с геморрагическим синдромом (петехии на коже) и выраженной тромбоцитопенией. В гемограмме отмечались снижение концентрации гемоглобина до 76 г/л, выраженный ретикулоцитоз 62%, тромбоцитопения  $4 \times 10^9/\text{л}$ . Были обнаружены шизоциты и нормобласты (6:100). Пунктат костного мозга был гиперклеточный с большим числом мегакариоцитов и признаками раздражения красного ростка. Отмечалось повышение уровня vWF до 170% с наличием гипермультимеров (рис. 1), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составляло 27 с, определялись повышенная сывороточная концентрация ЛДГ (3647 ед/л) и признаки почечной дисфункции (сывороточные концентрации мочевины 15,8 ммоль/л, креатинина — 104 мкмоль/л, протеинурия — 0,2 г/л).

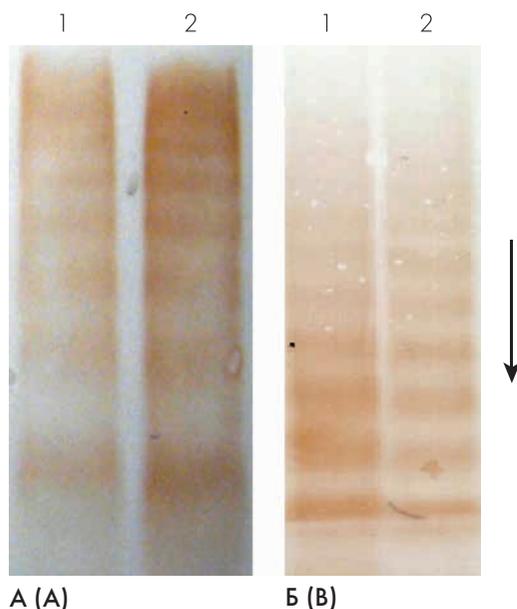
На основании тромбоцитопении, гемолитической анемии, транзиторных неврологических нарушений в анамнезе, поражения почек, повышения уровня vWF (170%) с наличием его ультрамультимеров был установлен диагноз: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

После проведения двух плазмообменов состояние пациента улучшилось — исчез геморрагический синдром, увеличилось количество тромбоцитов до  $134 \times 10^9/\text{л}$ , концентрация ЛДГ снизилась до 1515 ед/л. Преднизолон был полностью отменен. Суммарно проведено 9 сеансов плазмообмена, объемы удаленной и замещенной плазмы составили 11 л.

Через месяц пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, без анемического и геморрагического синдромов. В гемограмме: гемоглобин 126 г/л, тромбоциты  $188 \times 10^9/\text{л}$ , ЛДГ 617 ед/л.

Через две недели после выписки у больного развился рецидив заболевания. Из клинических проявлений отмечался геморрагический синдром, лабораторная картина соответствовала обострению ТТП. Было проведено 2 сеанса плазмообмена, и больной был выписан домой в стабильном состоянии без признаков заболевания, количество тромбоцитов составляло  $247 \times 10^9/\text{л}$ .

В процессе наблюдения рецидивы развивались с частотой 1 раз в 3–4 нед и купировались проведением одного сеанса плазмафереза в объеме 1000 мл с замещением удаленного объема СЗП (500–600 мл). Несмотря на сравнительно частые эпизоды ухудшения, больной не нуждался в госпитализации. Однако не-



**Рисунок 1.** Мультимеры фактора фон Виллебранда контрольной плазмы (1) и плазмы пациента (2) после электрофоретического разделения и вестерн-гибридизации. Взяты образцы плазмы пациента до начала лечения в 2006 г. (А) и в 2014 г. через 8 лет после начала плазмообмена (Б). В последнем случае плазма пациента взята на 21-й день после трансфузии непосредственно перед очередной процедурой плазмообмена. Стрелкой обозначено направление движения мультимеров в электрическом поле.

**Figure 1.** Multimers of von Willebrand factor of control plasma (1) and patient plasma (2) after electrophoretic separation and Western-blot hybridization. Patient plasma samples were taken before treatment in 2006 (A) and in 2014 8 years after the start of plasma exchange (B). In the latter case, the patient's plasma was taken on day 21 after transfusion just before the next plasma exchange (PE) procedure. The arrow indicates the direction of motion of the multimers in the electric field.

комплаентность пациента приводила к тому, что он обращался в клинику только при развитии геморрагического синдрома. Количество тромбоцитов к моменту визита в среднем составляло  $17 \times 10^9/\text{л}$  ( $7\text{--}34 \times 10^9/\text{л}$ ). Удлинение интервалов между процедурами плазмафереза приводило к развитию серьезных осложнений, требовавших экстренной госпитализации.

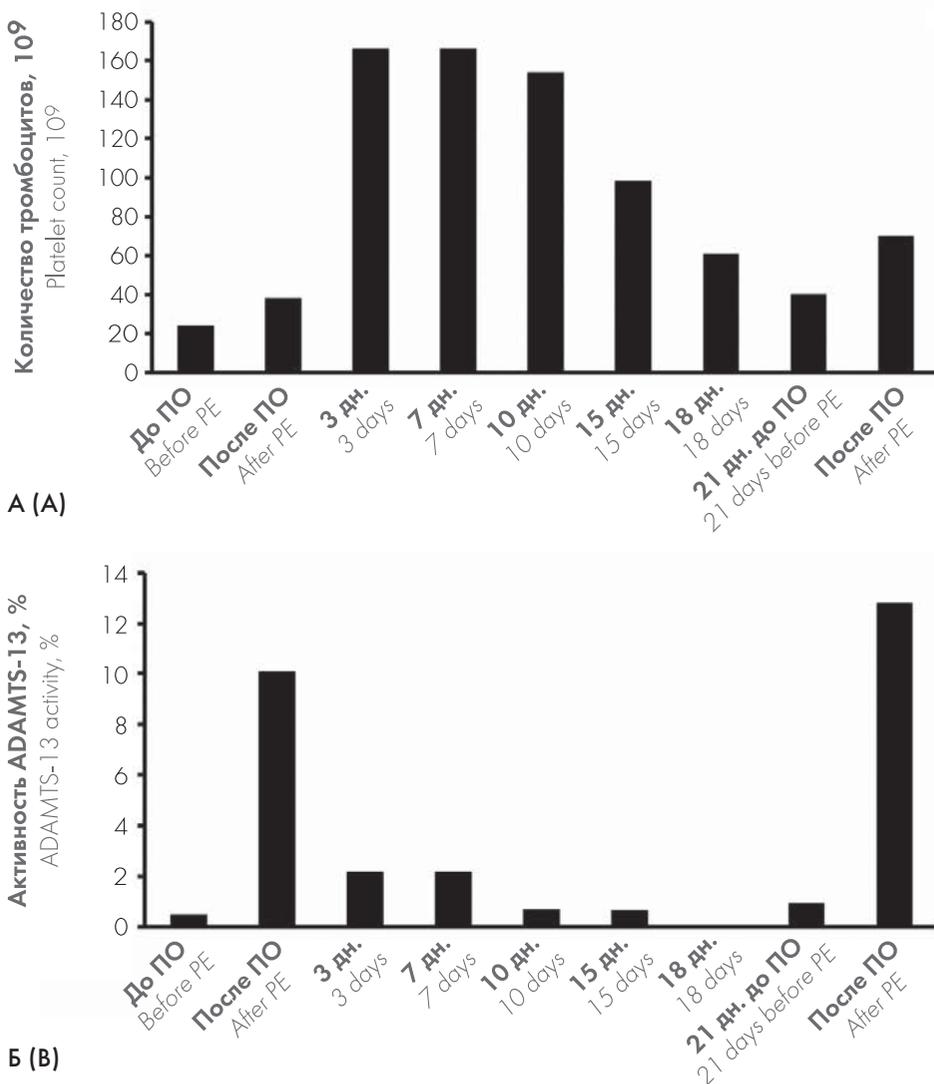
В октябре 2009 г. и декабре 2010 г. больной был госпитализирован с клинической картиной острой почечной недостаточности (ОПН), сопровождавшейся олигурией, повышением сывороточной концентрации креатинина до  $1172 \text{ мкмоль/л}$ , мочевины — до  $41 \text{ ммоль/л}$ .

В июне 2010 г. пациент был госпитализирован в инфекционную больницу с жалобами на боли в правом подреберье, выраженную желтушность кожного покрова и склер, потемнение мочи. При обследовании были обнаружены гипербилирубинемия до  $282 \text{ мкмоль/л}$  (связанный  $194 \text{ мкмоль/л}$ , свободный  $88 \text{ мкмоль/л}$ ), повышение аспартатаминотрансферазы до  $342 \text{ ед/л}$ , АЛТ до  $505 \text{ ед/л}$  и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы до  $267 \text{ ед/л}$ , тромбоцитопения ( $8 \times 10^9/\text{л}$ ). Концентрация гемоглобина была  $147 \text{ г/л}$ . Таким образом, наблюдалась пече-

ночная дисфункция на фоне обострения ТТП. Пациенту было проведено 2 сеанса плазмообмена суммарным объемом  $3,8 \text{ л}$ . В результате лечения состояние улучшилось, исчезли симптомы и лабораторные признаки поражения печени.

Причиной осложнений было удлинение (более месяца) интервалов между сеансами плазмафереза вследствие беспечного отношения пациента к лечебному процессу. В результате произошедших осложнений удалось преодолеть некомплаентность больного, и в дальнейшем сеансы плазмафереза проводились строго 1 раз в 3 нед.

В 2014 г. пациент повторно обследован с целью определения тактики оптимального лечения. Проведено исследование количества тромбоцитов в динамике между сеансами плазмафереза. Установлено, что количество тромбоцитов снижалось менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  приблизительно через 2 нед после плазмафереза и менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  — по прошествии 3 нед (рис. 2, А). Плазменная активность ADAMTS-13 перед инфузией находилась на нулевом уровне, после введения плазмы возрастала до 10–12% (рис. 2, Б). В течение первой недели актив-



**Рисунок 2.** Количество тромбоцитов (А) и активность ADAMTS-13 (Б) до и в разные дни после плазмообмена (ПО).

**Figure 2.** The number of platelets (A) and the activity of ADAMTS-13 (B) before and after plasma exchanges (PE).

ность металлопротеазы падала до 2%, в последующие дни до инфузии — колебалась в области фоновых значений. Проведен анализ мультимерного состава vWF перед трансфузией — содержание мультимеров в плазме пациента не превышало уровня в контрольной плазме здорового (см. рис. 1, Б). При исследовании плазмы пациента ингибитора ADAMTS-13 не выявлено. По результатам исследования, а также на основании анамнеза установлена врожденная форма ТТП. Учитывая форму заболевания, принято решение об отмене плазмаферезов и проведении плановых трансфузий СЗП с периодичностью 1 раз в 3 нед.

До настоящего времени пациенту проводятся трансфузии 500—600 мл СЗП с частотой 1 раз в 3 нед. На этом фоне состояние его удовлетворительное, количество тромбоцитов к моменту трансфузии в среднем составляет  $51 \times 10^9/\text{л}$  ( $37\text{—}87 \times 10^9/\text{л}$ ), без геморрагического синдрома.

## Обсуждение

Представленный клинический случай интересен продолжительностью (более 10 лет) наблюдения за пациентом с тяжелой формой врожденной ТТП, постоянно требовавшей заместительной терапии СЗП. Всего за время наблюдения пациенту было проведено более 100 процедур плазмафереза, удалено более 130 л плазмы, перелито около 100 л СЗП.

Трансфузия СЗП, как и других компонентов крови, является потенциально опасным методом заместительной терапии. Осложнения трансфузии СЗП могут быть как непосредственными, так и отдаленными. К непосредственным относятся иммуноопосредованные реакции — аллергические, пирогенные негемолитические. В числе наиболее тяжелых осложнений трансфузий находятся трансмиссивные инфекции, в частности инфицирование вирусами гепатитов и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Вероятность инфицирования вирусными гепатитами реципиентов с высокой трансфузионной нагрузкой возрастает в 2 раза и более [37].

Для трансфузий мы использовали только карантинизированную или вирусинактивированную СЗП, что значительно снижает риск инфицирования. Несмотря на большой объем трансфузий донорской плазмы, у пациента не выявлялись маркеры таких трансмиссивных инфекций, как гепатиты и ВИЧ. Из осложнений трансфузий СЗП за все время наблюдения пациента трижды возникала реакция в виде крапивницы, которая купировалась введением антигистаминных препаратов и преднизолона.

Несоблюдение интервалов между трансфузиями приводит к рецидиву заболевания и поражению таких органов-мишеней, как почки и печень. Мы наблюдали развитие таких осложнений ТТП, как ОПН и печеночная дисфункция. Все осложнения возникали при удлинении интервалов между процедурами плазмафереза и носили частично обратимый характер. На

фоне проводимой терапии в течение последних 6 лет у пациента развития осложнений не наблюдается. Он ведет активный образ жизни, учится и работает.

Необходимые интервалы между трансфузиями СЗП, учитывая сложность и труднодоступность метода определения уровня ADAMTS-13, могут быть определены по динамической оценке количества тромбоцитов. Для контроля заболевания в нашем случае оказалось достаточным поддержание количества тромбоцитов не ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Описанный нами случай демонстрирует, что строгое соблюдение интервалов между трансфузиями СЗП позволяет избежать тяжелых осложнений со стороны органов и систем, приводящих к инвалидизации пациентов.

## Информация об авторах

Накастоев Ислам Мухарбекович (Nakastoev I. M.), кандидат медицинских наук, врач-гематолог, научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, slep06@gmail.com

Авдонин Петр Павлович (Avdonin P. P.), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем, отдел физиологии, Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, ppavdonin@gmail.com

Грибанова Елена Олеговна (Gribanova E. O.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, el.gribanova@mail.ru

Калинин Николай Николаевич (Kalinin N. N.), доктор медицинских наук, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения, МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, kalinin2006@mail.ru

Цветаева Нина Валентиновна (Tsvetaeva N. V.), кандидат медицинских наук, врач-гематолог, ведущий научный сотрудник отделения орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, tsvetaeva.n@blood.ru

Калинина Ирина Игоревна (Kalinina I. I.), кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заместитель заведующего отделением детской гематологии/онкологии, врач-гематолог приемного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», burbir@mail.ru

Канаева Мадина Лечиевна (Kanaeva M. L.), врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, madinasatto@gmail.com

Журавлев Владимир Владимирович (Zhuravlev V. V.), кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, zhuravlev.v@blood.ru

Бирюкова Людмила Семеновна (Biryukova L. S.), доктор медицинских наук, профессор, врач-нефролог, заведующая отделением гемодиализа

за и полиорганной патологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, biryukova.l@blood.ru

**Авдонин Павел Владимирович** (Avdonin P. V.), доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем, отдел физиологии, Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, pvavdonin@yandex.ru

**Рыжко Вячеслав Владимирович** (Ryzhko V. V.), кандидат медицинских наук, врач-гематолог, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ryzhko.v@blood.ru

## Литература

34. Степанов А. А., Коротаев Е. В., Рабинович В. И., Астахова Л. П., Пономарев С. А. Организационные аспекты противoinфекционной безопасности трансплантационного материала при ауто-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. Вестник гематологии. 2012; VIII-1:82–83.
35. Нестерова Е. С., Ковригина А. М., Гемдзян Э. Г., Магомедова А. У., Барях Е. А., Чернова Н. Г., Марьин Д. С., Гаврилина О. А., Лукина А. Е., Васильева К. С., Кравченко С. К. Опыт применения высокодозной терапии с последующей ауто-ТСКК при фолликулярной лимфоме в первой линии терапии. Гематология и трансфузиология. 2014; 59(S1):54–55.
36. Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Гемдзян Э. Г. и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2012; 5:3–8.
37. Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Михайлова Е. А., Гемдзян Э. Г., Гапонова Т. В., Грумбова Л. О. и др. Долгосрочные результаты инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. Терапевтический архив. 2011; 7:17–25.
38. Накостоев И. М., Грачев А. Е., Гемдзян Э. Г., Цыба Н. Н., Журавлев В. В., Городецкий В. М. и др. Влияние патогенинактивации концентратов тромбоцитов на частоту посттрансфузионных реакций и клиническую эффективность трансфузий. Трансфузиология. 2014; 2:86–87.
39. Грачев А. Е., Накостоев И. М., Гемдзян Э. Г., Журавлев В. В., Рыжко В. В. Влияние длительности криоконсервирования эритроцитов на их качество и эффективность их трансфузий. Гематология и трансфузиология. 2013; 2:32–36.
40. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Шестаков Е. А., Максимов В. А. «Новые» гемотрансмиссивные инфекции и их профилактика. Трансфузиология. 2006; 4:56–67.

Остальные источники см. в References.

## References

1. Amorosi E. L., Ultmann J. E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139–59.
2. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924; 24:21–4. Reprinted in: *Mt Sinai J Med* 2003;70:352–355.
3. Moake J. L., Rudy C. K., Troll J. H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *NEJM* 1982; 307:1432–35.

4. Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87(10):4223–4234.
5. Tsai H. M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; 87(10):4235–4244.
6. Furlan M., Robles R., Solenthaler M. et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89:3097–3103.
7. Furlan M., Robles R., Galbusera M. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578–1584.
8. Tsai H. M., Lian E. C. Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *NEJM* 1998; 339:1585–1594.
9. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2000; 98(6):1662–1666.
10. Zheng X., Chung D., Takayama T. K. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001; 276(44):41059–41063.
11. Zheng X., Chung D., Takayama T. K. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276:41059–41063.
12. Levy G. G., Nichols W. C., Lian E. C. et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413:488–494.
13. Moake J. L. Mechanisms of disease: thrombotic microangiopathies. *NEJM* 2002; 347:589–600.
14. Veyradier A., Obert B., Houllier A. et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98:1765–1772.
15. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008; 142(5):819–826.
16. Chang J. C., Kathula S. K. Various clinical manifestation in patients with thrombotic microangiopathy. *Journal of Investigative Medicine* 2002; 50:201–206.
17. Peyvandi F., Ferrari S., Lavoretano S. et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004; 127:433–439.
18. George J. N. Forecasting the future for patients with hereditary TTP. *Blood*. 2012; 120(2):243–244.
19. Underwood M., Peyvandi F., Garagiola I. et al. Degradation of two novel congenital TTP ADAMTS13 mutants by the cell proteasome prevents ADAMTS13 secretion. *Thrombosis research*, 2016; 147:16–23.
20. Rock G. A., Shumak K. H., 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; 325(6):393–397.
21. Bandarenko N., Brecher M. E. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 1998; 13:133–141.

22. Froissart A., Buffet M., Veyradier A. et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012; 40(1):104–111.
23. Antoine G., Zimmermann K., Plaimauer B. et al. ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haematol.* 2003; 120:821–824.
24. Scully M., Hunt B. J., Benjamin S. et al., British Committee for Standards. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158:323–335.
25. George J. N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010; 116:4060–4069.
26. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M. E. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014; 29:148–167.
27. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):556–573.
28. Shumak K. H., Rock G. A., Nair R. C. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Annals of Internal Medicine.* 1995; 122:569–572.
29. Willis M. S., Bandarenko N. Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura: is it a continuum of disease? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2005; 31:700–708.
30. Mokrzycki M. H., Kaplan A. A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:817–827.
31. Popovsky M. A., Abel M. D., Moore S. B. Transfusion – related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185–189; Popovsky M. A., Moore S. B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573–577.
32. Eder A. F., Benjamin R. J. TRALI risk reduction: donor and component management strategies. *Ref J Clin Apher.* 2009; 24(3):122–129.
33. McCullough J. *Transfusion medicine*, 3rd edition, Wiley-Blackwell, 2012.
34. Stepanov A. A., Korotaev E. V., Rabinovich V. I. et al. Organizational aspects of anti-infectious safety of transplantation material during transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *The Bulletin of Hematology.* 2012; VIII-1:82–83 (in Russian).
35. Nesterova E. S., Kovrigina A. M., Gemdzhyan E. G. et al. Experience in the use of high-dose therapy with subsequent HSCT with follicular lymphoma in the first-line therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2014; 59(S1):54–55 (in Russian).
36. Nesterova E. S., Kravchenko S. K., Gemdzhyan E. G. et al. Results of a decade of experience in treating patients with follicular lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2012; 5:3–8 (in Russian).
37. Garmeva T. C., Kulikov S. M., Mihajlova E. A. et al. Long-term results of infection with hepatitis B and C viruses in patients with diseases of the blood system. *Terapevticheskii arkhiv.* 2011; 7:17–25 (in Russian).
38. Nakastoev I. M., Grachev A. E., Gemdzhyan E. G. et al. The effect of pathogeninactivation of platelet concentrates on the frequency of post-transfusion reactions and clinical efficacy of transfusions. *Transfusiology.* 2014; 2:86–87 (in Russian).
39. Grachev A. E., Nakastoev I. M., Gemdzhyan E. G. et al. The effect of the duration of red blood cells cryoconservation on their quality and the efficiency of their transfusions. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2013; 2:32–36 (in Russian).
40. Zhiburt E. B., Gubanov M. N., Shestakov E. A., Maksimov V. A. „New“ blood-transmissible infections and their prevention. *Transfusiology.* 2006; 4:56–67 (in Russian).
41. Schiviz A., Wuersch K., Piskernik C. et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood* 2012; 119(25), 6128–6135.
42. Jilma-Stohlawetz P., Gilbert J. C., Gorczyca M. E. et al. Phase 1 dose escalation, single dose study to assess safety and pharmacokinetics of BAX930 in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 106(3):539–547.