

# ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА И ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА – СЛОЖНОСТИ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ

Галстян Г.М.\*; Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимоловский А.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** При диагностике впервые выявленной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) возможно ошибочно диагностировать другие заболевания, протекающие с тромбоцитопенией.

**Цель:** анализ ошибок и сложностей, возникающих при диагностике ТТП.

**Материалы и методы.** В исследование включены 54 больных (44 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 33 года), у которых был установлен диагноз ТТП с 2019 по 2023 г. Анализировали анамнез, исходные показатели гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов, концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина сыворотки, предварительно установленные диагнозы, проводимое лечение, исходы.

**Результаты.** Лишь у 19 (35%) больных первоначально сразу была заподозрена ТТП. Наиболее часто (у 12 из 54 больных) первоначально ошибочно диагностировали иммунную тромбоцитопению (ИТП). Еще у 3 больных ошибочно был заподозрен синдром Фишера — Эванса. В единичных случаях первоначально были заподозрены миелодиспластический синдром, системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия. Среди 15 женщин с дебютом ТТП во время беременности у 8 (53,3%) первоначально предполагали HELLP-синдром. Умерли 12 (22,2%) из 54 больных ТТП. У 11 из 12 умерших больных так и не было начато лечение ТТП, поскольку врачи, заподозрив ТТП, ожидали результатов исследования активности ADAMTS13. В то же время у больного с длительным течением ИТП заболевание может осложниться ТТП. Приведено клиническое наблюдение.

**Заключение.** При сочетании тромбоцитопении с гемолизом и при отсутствии полиорганной патологии без исследования плазменной активности ADAMTS13 сложно дифференцировать ИТП и ТТП. При сочетании ИТП и ТТП у одного и того же больного исследование плазменной активности ADAMTS13 позволяет выявить ведущий механизм тромбоцитопении и выбрать тактику лечения.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Фишера — Эванса, ADAMTS13

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Гржимоловский А.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Бессмертный Д.К., Фидарова З.Т., Меликян А.Л. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):317–334. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>

# IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND ERRORS

Galstyan G.M. \*, Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Grzhimolovskii A.V., Kovrigina A.M., Dvirnyk V.N., Bessmertny D.K., Fidarova Z.T., Melikyan A.L.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** When establishing a diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) for the first time, other diseases occurring with thrombocytopenia may be misdiagnosed.

**Aim: to analyze** diagnostic difficulties and errors of TTP

**Materials and methods.** In total, 54 patients (44 women and 10 men) aged 18 to 83 years (median 33 years), who were diagnosed TTP from 2019 to 2023, were included in the study. Anamnesis, baseline hemoglobin, platelets, erythrocytes, lactate dehydrogenase and bilirubin serum concentrations, pre-established diagnoses, treatment, and outcomes were analyzed.

**Results.** Initially TTP was suspected only in 19 (35 %) patients. In 12 out of 54 patients immune thrombocytopenia (ITP) was initially misdiagnosed. Fisher-Evans syndrome was initially suspected in 3 patients. In sporadic cases, myelodysplastic syndrome, systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome, autoimmune hemolytic anemia were initially suspected. Among 15 women with associated with pregnancy TTP in 8 (53.3 %), HELLP syndrome was initially misdiagnosed. In total, 12 (22.2 %) of 54 TTP patients died. In 11/12 non-survival patients, TTP treatment was never started, because the doctors were waiting for the ADAMTS13 test results. A case report of Sequential Immune Thrombocytopenia (ITP) and TTP in the same Patient is described.

**Conclusion.** When thrombocytopenia is combined with hemolysis and in the absence of multiple organ pathology, it is difficult to differentiate ITP and TTP without examining the plasma activity of ADAMTS13. With a combination of ITP and TTP in the same patient, the study of ADAMTS13 plasma activity makes it possible to identify the leading mechanism of thrombocytopenia and choose treatment tactics.

**Keywords:** immune thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, Fisher-Evans syndrome, ADAMTS13

**Conflict of Interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** this study had no sponsorship.

**For citation:** Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Grzhimolovskii A.V., Kovrigina A.M., Dvirnyk V.N., Bessmertny D.K., Fidarova Z.T., Melikyan A.L. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura – diagnostic difficulties and errors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2023;68(3):317–334 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>

## Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — два различных заболевания, которые имеют схожие историю открытия, клинические проявления, но совершенно разный патогенез, методы лечения и прогноз. Разница в диагнозах, в аббревиатуре этих заболеваний — в одно слово, в одну букву, но между двумя этими диагнозами — огромная пропасть, при этом каждое слово и каждая буква в этих диагнозах имеет свою историю.

**Буква «П» из ИТП и ТТП — пурпура.** Пурпура — латинское производное от греческого слова «porphura» (порфира) — так называли пурпурного брюхоногого моллюска (багряница), из которого получали пурпурный краситель различных оттенков от черного до темно-фиолетового цвета. В качестве клинического симптома пурпура была описана Гиппократом и Галеном как «красные возвышения» или красные «пятна», которые ассоциировались с чумной лихорадкой. В X веке Авиценна описал хроническую форму пурпуры [1]. В 1580 г. Amatus Lusitanus установил, что пурпура может возникать и без лихорадки [2]. В 1658 г. Lazarus de la Riviere, личный врач короля Франции, описал пурпуру как пурпурные пятна, похожие на укусы блох, причиной возникновения которых, как он предположил, является разжижение крови, в результате чего она проникает через капилляры в кожу [3]. В 1735 г. Paul Gottlieb Werlhof из Ганновера, который был одновременно поэтом, композитором, лингвистом и лейб-медиком прусского короля, наблюдал 16-летнюю девушку с пурпурой на коже, носовым кровотечением и кровотечением из слизистых, которые купировались применением лимонной кислоты. Он назвал это заболевание «Morbus Maculosus Haemorrhagicus». Это наблюдение было опубликовано лишь после его смерти в 1775 г., а заболевание названо его именем — «болезнь Верльгофа» [4].

Спустя 150 лет, в 1925 г., американский врач венгерского происхождения Eli Moschcowitz опубликовал клиническое наблюдение [5] другой 16-летней девушки, у которой также внезапно появилась тромбоцитопеническая пурпура. Однако заболевание у нее протекало значительно тяжелее: развились анемия, слабость, лихорадка, парезы левой руки, левой ноги, лицевого нерва, положительный рефлекс Кернига, кома, и спустя две недели после появления первых клинических симптомов она умерла. На аутопсии у нее обнаружили множественные тромбы в мелких артериолах. Эту болезнь также называли именем автора, ее описавшего, — «болезнь Мошковица».

**Буква «Т» из ИТП и ТТП — тромбоцитопения.** Впервые тромбоцитопению, или «эссенциальную тромбоцитопению», описал в 1915 г. E. Frank из Бреслау, назвав ее также «конституциональной пурпурой»

или «псевдогемофилией». Он же впервые установил, что при этом заболевании тромбоцитопения сочетается с нормальным количеством мегакариоцитов [6]. Детально описал идиопатическую геморрагическую пурпуру G. Minot из Бостона в 1916 г. [7]. В том же году, будучи еще студентом медицинского факультета Немецкого университета Карла-Фердинанда в Праге, Paul Kaznelson [8] предположил, что «эссенциальная тромбоцитопения» возникает вследствие повышенного разрушения тромбоцитов в селезенке, по аналогии с разрушением эритроцитов в селезенке при гемолитической анемии. Поскольку другие методы лечения, доступные в те времена, а именно: облучение ртутной лампой, трансфузии крови, введение змеиного яда, облучение селезенки рентгеновскими лучами, оказались неэффективны, то, основываясь на предположении P. Kaznelson, в 1916 г. впервые была выполнена спленэктомия у больного ИТП, которая оказалась эффективной и по настоящее время является вариантом лечения этого заболевания.

**Буква «И» из ИТП и буква «Т» из ТТП.** В этих буквах заключается кардинальная разница в патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе при ИТП и ТТП.

В 1938 г. С. Е. Troland и F. C. Lee выделили из селезенки вещество, которое называли «тромбоцитопен», инъекция которого кроликам вызывала у животных тромбоцитопению [9]. Некоторые авторы, тем не менее, утверждали, что заболевание вызвано фундаментальной аномалией селезенки, которая оказывает необычное влияние на выработку тромбоцитов из мегакариоцитов в костном мозге [10]. Принципиально понимание патогенеза ИТП произошло в 1951 г., когда в классических экспериментах W. J. Harrington и соавт. [11] переливание плазмы, полученной от больных ИТП, здоровым добровольцам (включая самих авторов!) вызывало у них тромбоцитопению. В том же году R. S. Evans и соавт. [12] описали механизм пассивного переноса антитромбоцитарных антител, подтвердив тем самым иммунный механизм ИТП и участие антитромбоцитарных антител в разрушении тромбоцитов и развитии тромбоцитопении.

История «Т» в ТТП несколько ближе к нашим временам, и в ней совершенно иные механизмы ответственны за тромбоцитопению. В 1982 г. J. L. Make и соавт. впервые предположили, что ТТП обусловлена отсутствием в плазме больных некоторого фактора, который регулирует размеры мультимеров фактора фон Виллебранда, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов, их потребление в эти агрегаты, так возникают микрососудистые тромбы, которые становятся причиной гемолиза, полиорганной дисфункции. Лишь в 1996 г., т. е. спустя почти 70 лет после первого описания ТТП, был идентифицирован плазменный

белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, — металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif) [13], функцией которой является расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками [13].

Диагноз ИТП является «диагнозом исключения». Все другие возможные причины тромбоцитопении рассматриваются при дифференциальной диагностике. Диагноз ИТП предполагают при изолированной тромбоцитопении, когда данные анамнеза, физикального обследования, общего анализа крови и анализа мазка периферической крови не характерны для тромбоцитопений другого происхождения. Несмотря на разработанные расширенный протокол обследования больных и критерии диагностики ИТП, в 15% случаев в результате повторного обследования устанавливаются другие диагнозы. Нередко причина ошибочного диагноза связана с обследованием больных, уже получающих глюкокортикостероидные гормоны, что снижает информативность обследования [14].

Диагноз ТТП устанавливают при обнаружении активности ADAMTS13 в плазме крови менее 10%. В обоих случаях, и при ИТП, и при ТТП, несмотря на тромбоцитопению, в костном мозге определяется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов. От того, будет ли установлен диагноз ИТП или ТТП, зависит лечение и прогноз заболевания (табл. 1). Поэтому дифференциальный диагноз ИТП и ТТП приобретает первостепенное значение. В то же время в ряде случаев возможны ошибки диагностики. С другой стороны, нельзя исключить, что у больного, длительно страдающего ИТП, в каких-то случаях может присоединиться ТТП.

При этом следует отметить, что, несмотря на букву «Т» в диагнозе ТТП, большинство случаев ТТП носят иммунный характер. Однако антитела при ТТП, в отличие от ИТП, направлены не против тромбоцитов, а против фермента ADAMTS13. По данным французского референсного Центра тромботических микроангиопатий [17], из 772 случаев ТТП, манифестировавших во взрослом возрасте, врожденная форма заболевания, обусловленная мутацией гена ADAMTS13, была диагностирована лишь в 21 (2,7%) случае, в остальных случаях ТТП носила приобретенную (иммуноопосредованную) форму.

**Цель** настоящей работы — анализ ошибок и сложностей, возникающих при диагностике ТТП.

## Материалы и методы

В декабре 2019 г. на базе экспресс-лаборатории отделения реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была организована служба по определению активности ADAMTS13 и ингиби-

тора ADAMTS13 в плазме. В случае возникновения подозрения на ТТП у врача в различных регионах России кровь набирали в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре минус 20 °C в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставка замороженной плазмы в экспресс-лабораторию ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществлялась курьерской службой в холодовом контейнере. Активность ADAMTS13 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Technozym® (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 < 10%. Если состояние пациентов позволяло, их переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При невозможности транспортировки больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполняли телемедицинские консультации. При выявлении активности ADAMTS13 < 10% методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в единицах Бетезда. В случае отсутствия ингибитора выполняли генетическое исследование для выявления мутаций гена ADAMTS13.

У всех больных исследовали количество тромбоцитов крови, концентрации гемоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки, выполняли пункцию и трепанобиопсию костного мозга.

Анализировали анамнез заболевания, исходные показатели гемоглобина, количества тромбоцитов, эритроцитов периферической крови, концентрации ЛДГ и билирубина сыворотки, предварительно установленные диагнозы, проводимое лечение, исходы.

**Статистический анализ.** Использовали методы описательной статистики. Учитывая распределение, отличное от нормального, для дальнейшей оценки различий между двумя независимыми выборками использовали *U*-критерий Манна — Уитни, *z*-критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего с 2019 по 2023 г. под наблюдением находились 54 больных ТТП (44 женщины и 10 мужчин) в возрасте на момент установки диагноза от 18 до 83 лет (медиана 33 года). У 7 (13%) из 54 больных была врожденная форма заболевания (синдром Апшоу — Шульмана), у остальных 47 больных — приобретенная (иммуноопосредованная) форма ТТП.

**Таблица 1.** Дифференциальный диагноз ТТП и ИТП [15, 16]  
**Table 1.** Differential diagnosis of TTP and ITP [15,16]

Параметр/Parameter	ИТП/ITP	ТТП/TTP
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	Выраженная/ <i>Severe</i>	Выраженная <i>Severe</i>
Костный мозг/ <i>Bone marrow</i>	Нормальное или повышенное количество мегакариоцитов <i>Normal or high Megakaryocyte count</i>	Нормальное или повышенное количество мегакариоцитов <i>Normal or high Megakaryocyte count</i>
Анамнез/ <i>Anamnesis</i>	Инфекция, вакцинация, беременность, могут отсутствовать явные причины <i>Infection, vaccination, pregnancy, overt reasons can be absent</i>	Инфекция, вакцинация, беременность, могут отсутствовать явные причины <i>Infection, vaccination, pregnancy, overt reasons can be absent</i>
Патогенез/ <i>Pathogenesis</i>	Антитромбоцитарные антитела <i>Antiplatelet antibodies</i>	Дефицит ADAMTS13 <i>ADAMTS13 deficiency</i>
Состояние/ <i>Condition</i>	Нетяжелое/ <i>Not severe</i>	Тяжелое/ <i>Severe</i>
Гемоглобин/ <i>Hemoglobin</i>	Норма (кроме синдрома Фишера — Эванса), редко — постгеморрагическая анемия <i>Normal (except Fisher-Evans syndrome), rare — post-hemorrhagic anemia</i>	Анемия/ <i>Anemia</i>
Гаптоглобин/ <i>Haptoglobin</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Снижен/ <i>Decreased</i>
Эритроциты/ <i>RBC</i>	Не изменены/ <i>Not changed</i>	Шистоциты/ <i>Schistocytes</i>
Ретикулоциты <i>Reticulocyte count</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Повышены/ <i>High</i>
Проба Кумбса/ <i>Coombs test</i>	Отрицательная/положительная (синдром Фишера — Эванса) <i>Negative/positive in the case of Fisher-Evans syndrome</i>	Отрицательная/ <i>Negative</i>
ЛДГ/ <i>LDH</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Повышена/ <i>High</i>
Фибриноген/ <i>Fibrinogen</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Норма/ <i>Normal</i>
D-димер/ <i>D-dimer</i>	Норма/ <i>Normal</i>	Норма/ <i>Normal</i>
Лечение/ <i>Treatment</i>	ГКС, ВВИГ, спленэктомия, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ритуксимаб <i>GCS, IVIg, TPO-RA, RTX</i>	Плазмообмен, ГКС, каплацизумаб, ритуксимаб <i>Plasma exchange, GCS, caplacizumab, RTX</i>
Прогноз/ <i>Prognosis</i>	Прогноз благоприятный, возможны осложнения, обусловленные геморрагическим синдромом <i>The prognosis is favorable, complications are possible, due to hemorrhagic syndrome</i>	Скоротечное течение, вне лечения прогноз неблагоприятный, осложнения, обусловлены геморрагическим синдромом, ишемией, гемолизом, полиорганной дисфункцией <i>Rapid course, without treatment prognosis is unfavorable due to hemorrhagic syndrome, ischemia, hemolysis, multiple organ dysfunction</i>

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note: GCS — glucocorticosteroids, RTX — rituximab, TPO-RA — Thrombopoietin Receptor Agonists, IVIg — intravenous immunoglobulins, LDH lactate dehydrogenase.

Далеко не у всех больных диагноз ТТП был заподозрен сразу в дебюте заболевания. Как видно из рисунка 1, подозрение на ТТП у лечащих врачей возникло лишь в трети случаев. Наиболее частым ошибочным диагнозом в дебюте заболевания был диагноз ИТП (у 12 из 54 больных, фактически в каждом четвертом случае с подтвержденным позже диагнозом ТТП). Еще у 3 больных был заподозрен синдром Фишера — Эванса, т. е. также иммунной тромбоцитопении в сочетании с аутоиммунным гемолизом.

Лишь у 19 (35%) больных первоначально была заподозрена ТТП. У 12 (22%) больных первоначально предполагали диагноз ИТП и проводили лечение иммунной тромбоцитопении, однако ухудшение состояния больных и атипичное течение заболевания побудили врачей пересмотреть диагноз. В единичных случаях

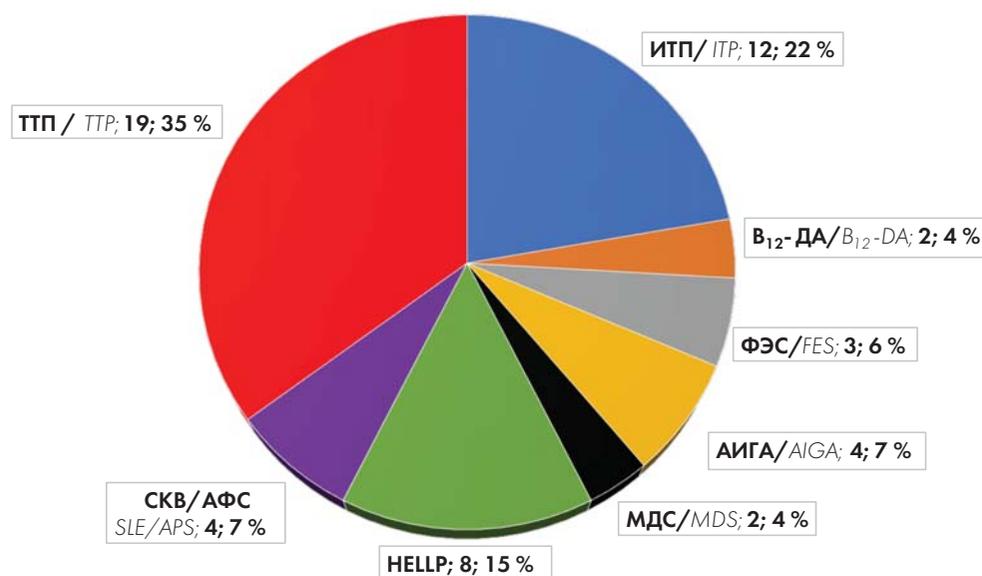
первоначально были заподозрены миелодиспластический синдром, системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). Среди 15 женщин с дебютом ТТП во время беременности у 8 (53,3%) первоначально предполагали HELLP синдром (рис. 1).

Таким образом, наиболее часто ошибочно первоначально диагностировали ИТП. Для того чтобы понять причины ошибочной диагностики, были проанализированы клинико-лабораторные показатели, регистрировавшиеся при манифестации заболевания среди больных, у которых сразу диагностировали ТТП, в сравнении с больными, у которых первоначально заподозрили ИТП: не было значимых различий в количестве тромбоцитов крови, выраженности анемии и гипербилирубинемии (табл. 2). В то же время у больных,

у которых сразу заподозрили ТТП, исходно была статистически значимо выше концентрация ЛДГ сыворотки крови, значимо чаще имелись неврологические нарушения. Более того, у 7 из 12 больных с первоначально ошибочным диагнозом ИТП при диагностике заболевания не исследовали концентрацию ЛДГ (табл. 2).

Если же к случаям заподозренного ИТП прибавить еще близкие к ним заподозренные случаи синдрома Фишера — Эванса (сочетание иммунной тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией), то частота ошибочно диагностированной иммунной тромбоцитопении достигала 28 %.

В итоге у всех больных вне зависимости от первоначально предполагаемого диагноза клиническое течение заболевания натолкнуло врачей на мысль о ТТП и побудило исследовать активность ADAMTS13 в плазме крови. Однако большую роль играл фактор времени. Учитывая курьерскую доставку плазмы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава из разных регионов России, сроки выполнения анализа от отправки плазмы до получения результатов исследования активности ADAMTS13 составили от 2 до 7 дней (в среднем 3 дня). Однако несвоевременно установленный диагноз приводил к запоздалому началу специфического



**Рисунок 1.** Первоначальные ошибочные диагнозы, которые были установлены пациентам с подтвержденной при дальнейшем обследовании ТТП

Примечание: СКВ — системная красная волчанка, ФЭС — синдром Фишера — Эванса, АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия, МДС — миелодиспластический синдром, B<sub>12</sub>-ДА — витамин B<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

**Figure 1.** Initial erroneous diagnoses that were established in patients with confirmed TTP at further examination

Note: SLE — systemic lupus erythematosus, FES — Fisher-Evans syndrome, AIGA, autoimmune hemolytic anemia, MDS, myelodysplastic syndrome. B<sub>12</sub>-DA — vitamin B<sub>12</sub> deficiency anemia.

**Таблица 2.** Выраженность тромбоцитопении, показатели гемолиза и неврологические нарушения у больных с заподозренным сразу диагнозом ТТП и с первоначально диагностированной ИТП

**Table 2.** Severity of thrombocytopenia and hemolysis indicators in patients with immediately suspected diagnosis of TTP and with initially diagnosed ITP

Показатель Index	Первоначально диагностирована ИТП Initially TTP diagnosis was established (n = 12)	Сразу заподозрена ТТП Immediately suspected TTP (n = 19)	P
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Platelets, ×10 <sup>9</sup> /L	18,5 (13,3–22,7) (n = 12)	13,0 (10,1–17,1) (n = 19)	0,155
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	77,5 (67,9–81,6) (n = 12)	67,0 (60,1–74,8) (n = 19)	0,149
Общий билирубин, мкмоль/л Total Bilirubin, μmol/L	32 (2,1–118,5) (n = 8)	57 (40,0–90,1) (n = 19)	0,111
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	660 (421,9–1725,5) (n = 7)	1794 (1471,1–2525,5) (n = 18)	0,025*
Частота выявленных неврологических нарушений Frequency of identified neurological disorders	7/12 (58,3%)	17/19 (89,5%)	0,04**

Примечание: данные представлены в виде медианы и 95% ДИ, n — число больных, у которых был исследован показатель. \* — критерий Манна — Уитни, \*\* — z-критерий, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: the data are presented as median and 95% confidence interval, n — the number of patients. \* — Mann-Whitney test, \*\* — z-test, LDH — lactate dehydrogenase.

лечения, что при молниеносном течении ТТП «смерти подобно». Более того, даже в тех случаях, когда сразу был заподозрен диагноз ТТП и плазма крови направлена для исследования активности ADAMTS13, не у всех больных было начато лечение «по подозрению». В итоге умерли 12 (22,2%) из 54 больных ТТП. У 11 из 12 умерших больных так и не было начато специфическое лечение ТТП: лечащие врачи, заподозрив ТТП, ожидали результатов исследования активности ADAMTS13, которые были получены слишком поздно. Во время лечения ТТП на 10-е сутки от септического шока умер лишь один больной 83 лет, у которого ТТП развилась на фоне сепсиса, вызванного золотистым стафилококком.

Таким образом, ИТП и ТТП — патогенетически совершенно разные заболевания с разным прогнозом и разными методами лечения. В то же время нельзя исключить, что у больного с длительным течением ИТП на протяжении жизни возможно развитие ТТП. Приводим клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Больной Е., 62 лет, поступил 17.11.2022 в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в связи с развитием за двое суток до госпитализации правостороннего гемипареза, дизартрии, гематурии, кожно-геморрагического синдрома. Из анамнеза было установлено, что 52 года назад, в 10-летнем возрасте, у больного была диагностирована ИТП, по поводу которой тогда же выполнена спленэктомия. На протяжении последующих десятилетий к врачам не обращался, лечения по поводу тромбоцитопении не получал, геморрагиче-

ского синдрома не было. Согласно единственной представленной выписке, 9 лет назад (в 2013 г.) находился на лечении в стационаре по месту жительства по поводу правосторонней нижнедолевой плевропневмонии, проводили антибиотикотерапию. Во время госпитализации количество тромбоцитов составляло  $40\text{--}51 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 147 г/л, геморрагического синдрома не было. После выписки из стационара повторно не обследовался.

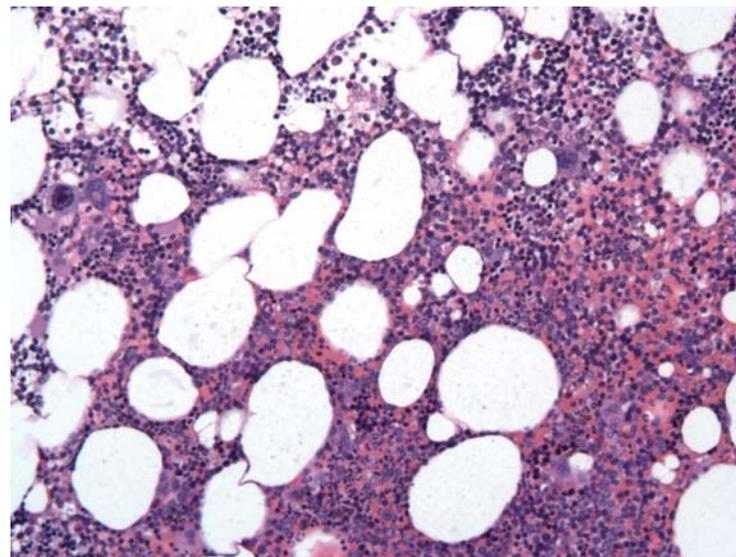
Во время настоящей госпитализации обращали на себя внимание лихорадка до  $39,5^\circ\text{C}$ , дизартрия, некритическое отношение к своему состоянию, периодически — эпизоды возбуждения. Продуктивный контакт с больным был затруднен — обращенную речь понимал плохо, отвечал невпопад, с элементами эхолалии, выполнял инструкции выборочно, был грубо дезориентирован в месте, пространстве, времени и личности. Отмечались грубые когнитивные нарушения. При этом парезов не было, сухожильные и периостальные рефлексы на руках были высокие, симметричные, менингеальные симптомы не определялись. В анализах: тромбоцитопения ( $19\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (гемоглобин 88 г/л) лейкоцитоз  $20 \times 10^9/\text{л}$  (метамиелоциты 1%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 84%), лимфоциты 10%, моноциты 3%, шистоциты 12,6% (рис. 2), ретикулоциты  $341 \times 10^9/\text{л}$  (13,5%), макрогематурия, повышение сывороточных концентраций креатинина до 147 мкмоль/л, ЛДГ 1125 Ед/л (верхняя граница референсного значения 248 Ед/л), билирубина до 45 мкмоль/л.

В миелограмме — пунктат костного мозга был клеточный, соотношение ростков кроветворения нарушено, гранулоцитарный росток был сужен, преобладали



**Рисунок 2.** Множественные шистоциты в мазке периферической крови. Окраска по Паппенгейму,  $\times 1000$

**Figure 2.** Multiple schistocytes in the peripheral blood smear. Papanicolaou stain,  $\times 1000$



**Рисунок 3.** Трепанобиоптат костного мозга. Эритроидный росток расширен. Присутствуют мегакарициты в увеличенном количестве, небольших и средних размеров с гиполобулярными и нормолобулярными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Figure 3.** Bone marrow trephine biopsy. The erythroid lineage is enlarged. Megakaryocytes are present in an increased number. Small and medium sizes megakaryocytes with hypolobular and normolobular nuclei. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$

зрелые формы, без морфологических особенностей; эритроидный росток был резко расширен, преобладали зрелые формы, бластные клетки — 1,2%. В трепанобиоптате костного мозга выявлялись мегакариоциты в увеличенном количестве (рис. 3).

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены корковые лакунарные острые/подострые очаги ишемии в лобно-теменных областях обеих гемисфер (бассейн конечных ветвей обеих средних мозговых артерий), отек вещества головного мозга. Начата антипсихотическая терапия (галоперидол, кветиапин, дексмететомидин, рisperидон). В связи с подозрением на ТТП была исследована плазма крови на активность ADAMTS13, которая составила 0%. Методом смешивания выявлен ингибитор ADAMTS13, титр которого составил 3 единицы Бетезда. Таким образом, диагноз ТТП был подтвержден. Кроме того, в посевах крови выявлен рост *Klebsiella pneumoniae*, штамм, продуцировавший β-лактамазы расширенного спектра, в посевах из носоглотки выявлена РНК вируса SARS-CoV-2. Назначена антибактериальная терапия меропенемом, колистиметатом натрия, противовирусная терапия молнупиравиром, что привело к нормализации температуры тела, исчезновению признаков инфекции.

Лечение ТТП начали с плазмообмена, всего выполнено 15 процедур, при которых заменено 29280 мл плазмы. Одновременно был назначен каплацизумаб (10 мг/сут подкожно), преднизолон (1 мг/кг внутривенно). После исчезновения признаков инфекции начата терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю, всего 4 введения (23.11.22, 05.12.22, 12.12.22, 19.12.22 г.) (рис. 4). Сознание у больного восстановилось, стал полностью адекватным, комплаентным. Спустя неделю после назначения каплацизумаба количество тромбоци-

тов транзиторно повысилось до 502×10<sup>9</sup>/л, однако потом их количество в течение недели начало быстро уменьшаться, несмотря на терапию каплацизумабом. После третьего введения ритуксимаба, когда активность ADAMTS13 в плазме крови составила 61%, количество тромбоцитов крови уменьшилось до 7×10<sup>9</sup>/л, отсутствовали признаки гемолиза (гемоглобин 97 г/л, ретикулоциты 100×10<sup>9</sup>/л (2,6%), ЛДГ 134 Ед/л, шистоциты 0,4%). Было заподозрено сочетание у больного ТТП с ИТП.

Выполнено исследование фиксированных антитромбоцитарных антител методом проточной цитофлуориметрии, обнаружены тромбоцит-ассоциированные антитела классов IgG (26 108 интенсивность флуоресценции (ИФ), референсные значения 400–3300 ИФ), IgM (4716 ИФ, референсные значения 450–1700 ИФ), IgA (2687 ИФ референсные значения 100–250 ИФ). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, которая привела лишь к кратковременному увеличению количества тромбоцитов крови, несмотря на активность ADAMTS13, равную 71%. Учитывая, что после спленэктомии, выполненной в детском возрасте, не была достигнута полная ремиссия ИТП, а также тот факт, что в 1970 г. не было еще таких методов визуализации, как компьютерная томография, ультразвуковое исследование, нельзя было исключить, что во время спленэктомии была не замечена добавочная селезенка, которая могла быть одной из причин тромбоцитопении [18]. Выполнено дополнительное компьютерное томографическое исследование органов брюшной полости, при котором, действительно, в левом поддиафрагмальном пространстве была обнаружена добавочная селезенка (рис. 5). С лечебной целью 11.01.2023 лапароскопически добавочная селезенка была удалена, ее размеры составили 3×3 см (рис. 5).

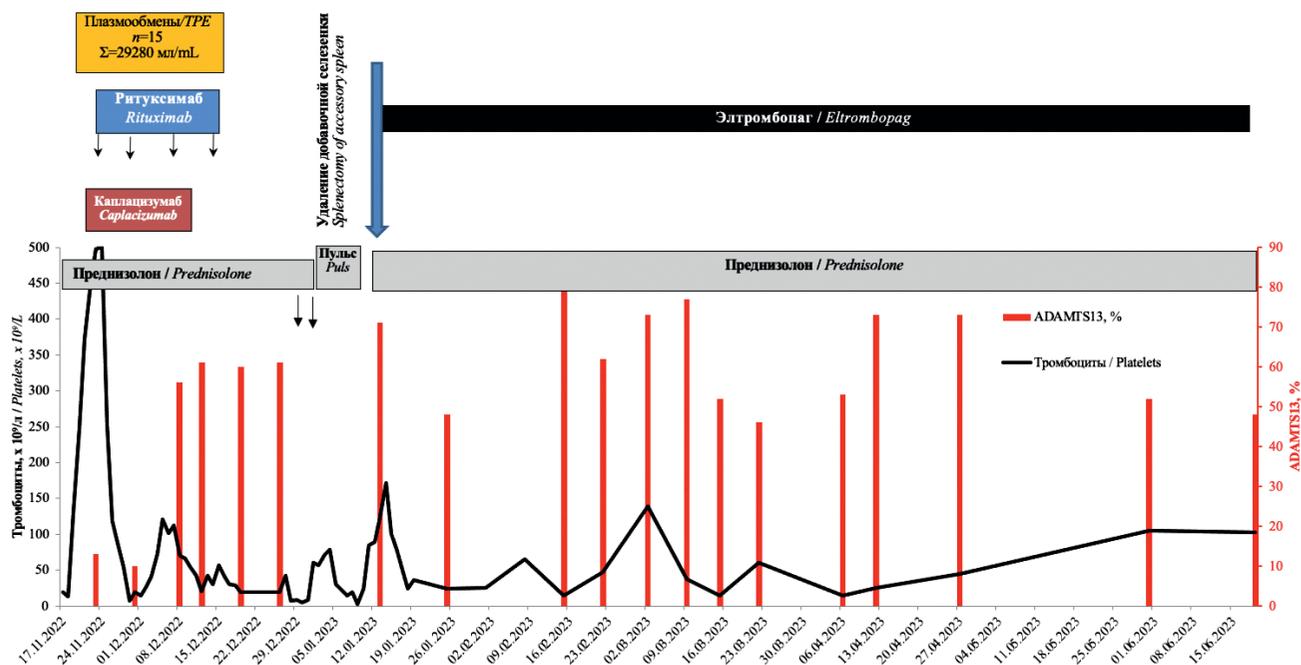
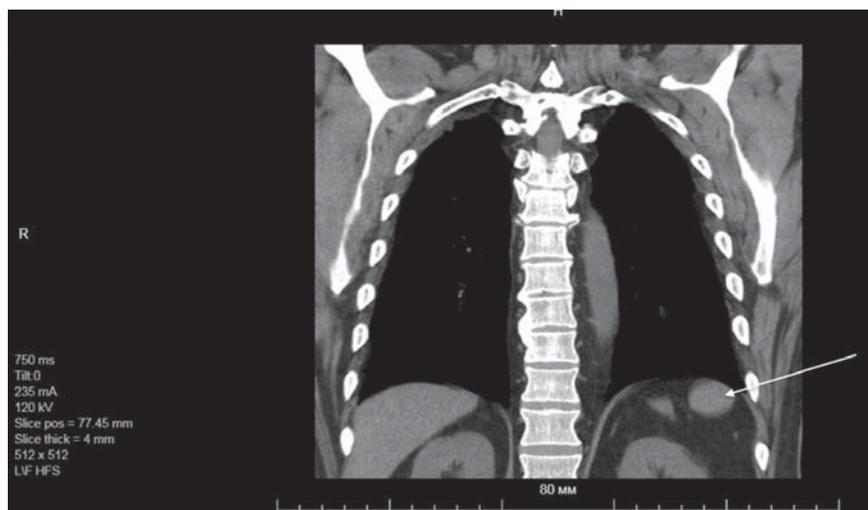


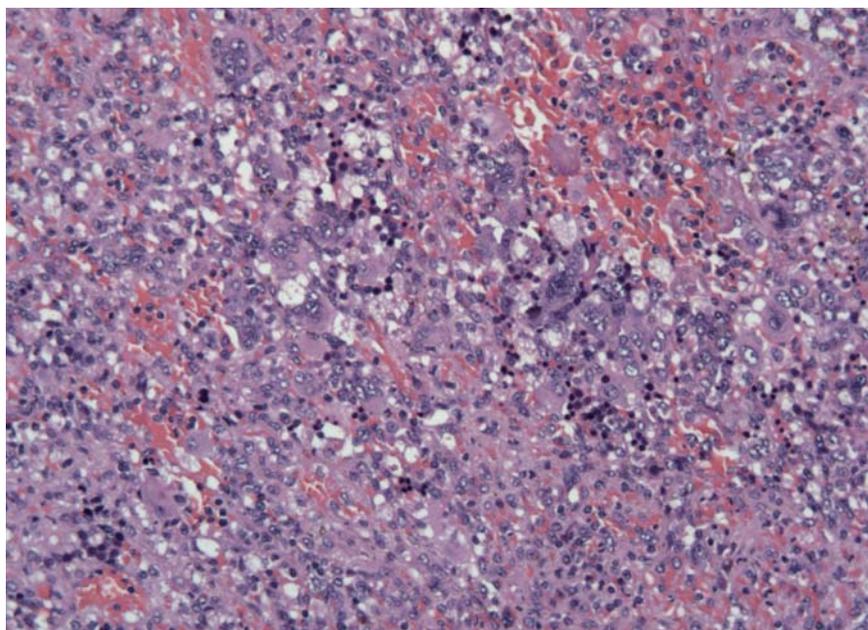
Рисунок 4. Лечение больного Е.  
Figure 4. Treatment of patient E.



A/A



Б/В



В/С

**Рисунок 5.** Добавочная селезенка: А — добавочная селезенка в левом поддиафрагмальном пространстве, выявленная при компьютерной томографии (указана стрелкой); Б — удаление добавочной селезенки при лапароскопии; В — гистологическое исследование удаленной добавочной селезенки. В расширенной красной пульпе селезенки мегакарициты расположены разрозненно или формируют отдельные рыхлые скопления. Клетки мегакариоцитарного роста небольших размеров, часть из них — с гипобулярными нормохромными ядрами, среди них видны мегакарициты с дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Figure 5.** Accessory spleen: А — accessory spleen in the left subdiaphragmatic space on computed tomography (indicated by the arrow); Б — removal of Accessory spleen during laparoscopy; С — histological examination of the removed accessory spleen. In the red pulp of the spleen megakaryocytes are scattered or form separate loose clusters. There are small megakaryocyte cells, some of them with hypoblobular normochromic nuclei. There are cells with dystrophic changes among megakaryocytes. Hematoxylin and eosin stain, ob  $\times 200$

После операции отмечалось кратковременное увеличение количества тромбоцитов крови до  $175 \times 10^9/\text{л}$ , однако после уменьшения дозы глюкокортикостероидных гормонов их количество вновь уменьшилось до  $20 \times 10^9/\text{л}$ . Учитывая ремиссию ТТП по активности ADAMTS13, а также то, что на данном этапе возможен иммунный механизм тромбоцитопении за счет образования антител к тромбоцитам, начата стимуляция тромбопоэза агонистом тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопагом в дозе 50 мг/сут, продолжена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела (90 мг/сут). Больной был выписан из стационара. Спустя полгода лечения элтромбопагом доза преднизолона уменьшена до 2,5 мг/сут, геморрагического синдрома нет, тромбоциты  $150 \times 10^9/\text{л}$ , признаков гемолиза нет (гемоглобин 134 г/л, ретикулоциты 1,8%, шистоциты не определяются, ЛДГ 236 Ед/л), активность ADAMTS13 54%, планируется отмена преднизолона.

### Обсуждение

Как показало настоящее исследование, наиболее частой ошибкой диагностики ТТП явилась ИТП. Возможной причиной такой ошибки является недооценка признаков гемолиза, о чем свидетельствует тот факт, что концентрация ЛДГ у больных, у которых сразу заподозрили ТТП, была значимо больше, чем у тех, у кого сначала предполагали ИТП. Диагностика гемолиза часто вызывала затруднения у врачей. В схожей работе, в которой анализировали ошибки диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), которая также характеризуется внутрисосудистым гемолизом и тромбозами, из 150 наблюдений только у 22% больных ПНГ была распознана быстро [19]. Наиболее часто ошибочно диагностировали АИГА ( $n = 28$ ), в том числе в сочетании с другими

диагнозами ( $n = 7$ ), например с ИТП, или в контексте синдрома Фишера — Эванса ( $n = 2$ ) [19].

Однако, если обратиться к плазменной шкале [20, 21], позволяющей выявить больных с низкой активностью ADAMTS13 (табл. 3), то недоучет гемолиза «убирает» из этой шкалы лишь 1 балл. Средний объем эритроцитов, как правило, не учитывает большинство врачей. Поэтому получается, что даже при ИТП сумма баллов по этой шкале может составить 5–6, что делает диагноз ТТП весьма вероятным даже при установленном диагнозе ИТП (табл. 3).

Частым проявлением ТТП являются неврологические симптомы, которые в российской популяции выявляют у 77,5% больных [22]. В настоящем исследовании появление неврологических симптомов явно обратило на себя внимание лечащих врачей, поскольку их частота оказалась почти в 2 раза выше у больных с первично верной диагностической концепцией ТТП по сравнению с ошибочным диагнозом ИТП. Сложность дифференциальной диагностики усугубляется и тем, что ИТП — это диагноз исключения. Даже обнаружение антитромбоцитарных антител не является его обязательным критерием, а назначение глюкокортикостероидных гормонов, которые относят к первой линии терапии ИТП, у части больных с недиагностированной ТТП может привести к ремиссии заболевания. Невозможно у всех больных с тромбоцитопенией исследовать плазменную активность ADAMTS13. Только обращение внимания лечащего врача на гемолиз, морфологию эритроцитов, неврологические симптомы и направление плазмы на исследование активности ADAMTS13 позволяют пересмотреть диагноз.

Другой частой диагностической ошибкой явился HELLP-синдром, который был заподозрен почти у по-

**Таблица 3.** Плазменная шкала для выявления низкой активности ADAMTS13 [20, 21]

**Table 3.** Plasmic score for detecting low ADAMTS13 activity [20, 21]

Параметры/Indicators	Результат/Result	Баллы/Points
Тромбоциты/Platelet count	$<30 \times 10^9/\text{л}/\text{L}$	+1
Креатинин/Creatinine	$<176,8 \text{ мкмоль}/\text{л}/\text{mcmol}/\text{L}$	+1
Гемолиз/Hemolysis		+1
Непрямой билирубин/Indirect bilirubin	$>34,2 \text{ мкмоль}/\text{л}/\text{mcmol}/\text{L}$	
Ретикулоциты/Reticulocyte count	$>2,5 \%$	
Гаптоглобин/Haptoglobin	Не определяется/Undetectable	
Средний объем эритроцитов/MCV	$<90 \text{ fl}$	+1
МНО/INR	$<1,5$	+1
Нет лечения от рака в течение последнего года No treatment for cancer within the past year	Да/Yes	+1
Нет трансплантации органов или ТГСК No History of solid-organ or stem-cell transplant	Да/Yes	+1
<b>Вероятность ADAMTS13 &lt; 10%</b> Probability of ADAMTS13 < 10%		
0–4 балла/points		0–4%
5 баллов/points		5–25%
6–7 баллов/points		62–82%

ловины женщин с ТТП, ассоциированной с беременностью. Однако в настоящее время HELLP-синдром рассматривается как один из вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА), к которым относятся и ТТП [23, 24]. Соответственно, без определения активности ADAMTS13 исключить или подтвердить диагноз нельзя, а на это требуется время. Именно поэтому, если у беременных с ТМА появляется неврологическая или кардиальная симптоматика, рекомендуется немедленно начинать плазмообмен до получения результатов исследования активности ADAMTS13 [24].

Следует отметить, что в итоге у всех врачей возникла мысль о ТТП, и они направили кровь на исследование активности ADAMTS13. Но решающее значение здесь имел фактор времени. ТТП, в отличие от ИТП, синдрома Фишера — Эванса или миелодиспластического синдрома, — скоротечное и угрожающее жизни заболевание. Нелеченая ТТП в 90% случаев заканчивается летальным исходом [16]. В переводе в отделение реанимации нуждается 60% больных ТТП, где треть из них получает вазопрессоры и нуждается в переводе на искусственную вентиляцию легких [25]. Этим можно объяснить и достаточно высокую летальность в настоящем исследовании, составившую 22%, поскольку подавляющее большинство больных умерли до начала лечения ТТП. Эти показатели сопоставимы с данным регистра Оклахомы [26], согласно которым выживаемость больных ТТП составила 78%, но можно предполагать, что если бы лечение ТТП было начато «по подозрению» (плазмообмен, глюкокортикостероиды), не дожидаясь результатов исследования ADAMTS13, выживаемость в российской группе больных была бы выше.

Отдельный интерес представляют «overlap синдромы», или «синдромы перекреста», при которых у одного больного встречается одновременно два заболевания, например ИТП и ТТП, как это было в приведенном клиническом наблюдении, когда у больного, страдавшего на протяжении почти всей жизни ИТП, вследствие инфекционных осложнений присоединилась ТТП с характерными клиническими проявлениями (усугубление тромбоцитопении, гемолиз, неврологические нарушения). Быстрый, но транзиторный эффект от лечения был достигнут благодаря терапии ТТП (процедуры плазмообмена, каплациумаб, глюкокортикостероиды, ритуксимаб). Однако сохранялась тромбоцитопения, несмотря на прекращение гемолиза, исчезновение неврологической симптоматики, элиминацию ингибитора, нормализацию активности ADAMTS13. Стойкой ремиссии удалось достичь лишь после удаления добавочной селезенки и назначения агониста тромбопоэтиновых рецепторов.

В литературе описано не менее 27 наблюдений сочетания двух болезней — ИТП и ТТП (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, в большинстве случаев ИТП предшествовала развитию ТТП, причем они ассоциировались с инфицированием ВИЧ, опухолевыми заболеваниями. Однако большинство из этих наблюдений были сделаны во времена, когда еще не было известно о роли ADAMTS13 в патогенезе ТТП и активность этого фермента не определяли. В итоге из 27 описанных в литературе клинических наблюдений сочетания ИТП и ТТП, подтвержденных низкой плазменной активностью ADAMTS13, случаев ТТП было всего у 6 больных. Более того, у 7 из 27 описанных больных при диагностике ТТП не определяли такой признак гемолиза, как сывороточную концентрацию ЛДГ, а у 2 больных она была в пределах референсных значений. Шистоцитоз как проявление микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) [45] также не оценивали в 7 из 27 наблюдений, а в 3 наблюдениях он отсутствовал. Поэтому можно предполагать, что если даже у больных и была ТМА, проявлявшаяся тромбоцитопенией потребления и МАГА, без выявления низкой активности ADAMTS13 диагноз ТТП в этих случаях представляется сомнительным.

Из всех этих случаев только в настоящем наблюдении для лечения сочетания ТТП и ИТП был применен каплациумаб, и он оказал быстрый, но кратковременный эффект. Только в настоящем наблюдении была исследована активность ADAMTS13 не только при установлении диагноза ТТП, но и в дальнейшем, по мере лечения. Это показало, что даже после достижения ремиссии ТТП по активности ADAMTS13, определяемой как состояние, когда плазменная активность ADAMTS13 выше нижней границы нормальных значений для данного метода определения активности [46] (в настоящем наблюдении выше 50%), сохранялась тромбоцитопения. Наличие добавочной селезенки, обнаружение антител к тромбоцитам свидетельствовали об иммунном характере тромбоцитопении, что требовало ее целенаправленного лечения — продолжения терапии глюкокортикостероидными гормонами, выполнения спленэктомии [18] и назначения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

Обнаружение небольших дистрофически измененных мегакариоцитов в ткани селезенки при ИТП является закономерным морфологическим признаком и отражает неэффективный мегакариопоэз. Селезенка — «депо» апоптотически гибнущих мегакариоцитов. Обнаружение в добавочной селезенке увеличенного количества мегакариоцитов, расположенных разрозненно и формирующих небольшие рыхлые группы, является, по сути, компенсаторной реакцией мегакариоцитарного ростка после спленэктомии, выполненной больному по поводу ИТП в 10-летнем возрасте, и может быть отнесена к викарному мегакариопоэзу, по-прежнему функционально неэффективному, с учетом стойкой тромбоцитопении.

**Таблица 4.** Опубликованные наблюдения сочетания ИТП и ТТП  
**Table 4.** Cases of Concurrent ITP and TTP

Авторы Authors	Сопутствующие болезни Underlying diseases	Возраст, пол Age, sex	ТЦ, $\times 10^9/\text{л}$ $\text{Plt} \times 10^9/\text{L}$	ЩЦ Sch	ЛДГ, Ед/л $\text{LDH, U/L}$	Активность Acitivity ADAMTS13, %	Очередность Sequence	Лечение Treatment	Исход Outcome
Zacharski, [27]	Нет/None	26, М	50	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, С/Э, ДА GCS, SE, APT	Р/Р
Stein [28]	После родов/Postpartum	17, Ж/Ф	12	Отр/Neg	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Р/Р
	Нет/None	22, М	25	++	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Р/Р
	Нет/None	34, Ж/Ф	12	+++	НД/ND	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, СЭ, ТПО, ВК GCS, S/E, PEX, VCR	Р/Р
Meisenberg [29]	ВИЧ/HIV	25, М	10	НД/ND	945	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО PEX	Р/Р
	ВИЧ/HIV	31, М	54	НД/ND	600	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВКР PEX, GCS, VCR	Р/Р
Krupsky [30]	Нет/None	14, Ж/Ф	25	Отр/Neg	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, СЭ, ВКР, ТПО GCS, S/E, VCR, PEX	Смерть Death
Routy [31]	ВИЧ/HIV	35, М	40	+++	470	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, СЭ, ТПО GCS, S/E, PEX	Смерть Death
	ВИЧ/HIV	31, М	15	+++	27,5	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВКР, ТПО GCS, VCR, PEX	Р/Р
	ВИЧ/HIV	34, М	10	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ТПО PEX	Р/Р
Olenich [33]	После родов/Postpartum	15, Ж/Ф	7	+++	1932	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВИГ, ТПО GCS, IVig, PEX	Р/Р
Yospur [34]	ВИЧ/HIV	38, Ж/Ф	7	++	778	НД/ND	Одновременно Together	ГКС, ТПО GCS, PEX	Р/Р
Manner [35]	ВИЧ/HIV	42, М	14	НД/ND	НД/ND	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, ВКР GCS, PEX, IVig, VCR	Р/Р
Prasad [36]	ВИЧ/HIV	9, М	6	Отр/Neg	1569	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВВИГ, ВКР, ТПО GCS, IVig, VCR, PEX	Р/Р
Baron [37]	СК/SC	55, Ж/Ф	14	+	1107	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, ВВИГ, ТПО GCS, IVig, PEX	Р/Р
	РА/RA	62, Ж/Ф	14	+	2656	НД/ND	ИТП→ТТП ITP→TTP	ГКС, ВВИГ, ТПО, ВКР GCS, IVig, PEX, VCR	Р/Р
	Нет/None	45, Ж/Ф	13	+	Норма Norm	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВВИГ PEX, GCS, IVig	Р/Р
	Нет/None	28, Ж/Ф	14	+	1204	НД/ND	ТТП→ИТП TTP→ITP	ГКС, ТПО GCS, PEX	Смерть Death
Bayraktar [38]	НЭО/NET	63, Ж/Ф	16	+++	4233	НД/ND	Одновременно Together	ТПО, ГКС, ВВИГ, ВКР, РТМ, ЦФ PEX, GCS, IVig, VCR, RTX, CP	Р/Р
Changela [39]	РП/PC	60, М	8	++	1348	12	ТТП→ИТП TTP→ITP	ТПО, ГКС, ВВИГ, РТМ PEX, GCS, IVig, RTX	Р/Р

Авторы Authors	Сопутствующие болезни Underlying diseases	Возраст, пол Age, sex	ТЦ, $\times 10^9/\text{л}$ $\text{Plt} \times 10^9/\text{L}$	ШЦ Sch	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	Активность Activity ADAMTS13, %	Очередность Sequence	Лечение Treatment	Исход Outcome
Farhat [40]	ХМПЗ/CMPPD	42, Ж/Ф	12	Отр/Neg	Норма Norm	НД/ND	ТПП→ИТП TPP→ITP	ВВИГ, ГКС IVIg, GCS	Р/Р
Al-Husban [41]	После родов/Postpartum	30, Ж/Ф	50	НД/ND	1235	11	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, РТМ, ММФ GCS, PEX, RTX, MMF	Р/Р
Miller [42]	СШ/SS	72, М	9	+++	2399	9	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, РТМ, ММФ, ТП-РА GCS, PEX, IVIg, RTX, MMF, TPO-RA	Р/Р
Ge [43]	Нет/None	35, Ж/Ф	5	НД/ND	543	0	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, ВВИГ, РТМ, ММФ GCS, PEX, IVIg, RTX, MMF	Р/Р
Lin [44]	Нет/None	32, Ж/Ф	28	6	330	1,7	Одновременно Together	ГКС, ТПО GCS, PEX	Р/Р
Настоящая работа/ This study	Нет/None	62, М	5	13	1125	0	ИТП→ТПП ITP→TTP	ГКС, ТПО, РТМ, СЭ, ТРО GCS, PEX, RTX, S/E, TPO	Р/Р

Примечание: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВКР — винкристин, ГКС — глюкокортикостероиды, ДА — дезагреганты, Ж — женщина, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, М — мужчина, ММФ — микофенолата мофетил, НД — нет данных, НЭО — нейроэндокринная опухоль, Отр — отрицательные значения, Р — ремиссия, РА — ревматоидный артрит, РТМ — ритуксимаб, РП — рак простаты, ТП-РА — агонист тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим), СК — системный коллагеноз, СШ — синдром Шегрена, СЭ — спленэктомия, ТПО — терапевтический плазмообмен, ТРО — тромбозитин, ТЦ — тромбоциты, ШЦ — шистозиты, ЩЦ — циклофосфамид, ХМПЗ — хроническое миелопрролиферативное заболевание.

Note: APT — antiplatelet therapy, CMPPD — Chronic myeloproliferative diseases, CP — Cyclophosphamide, F — Female, GCS — glucocorticosteroids, LDH — lactate dehydrogenase, IVIg — intravenous immunoglobulins, ITP — Immune Thrombocytopenic Purpura, HIV — Human Immunodeficiency Virus, M — male, MMF — Mycophenolate mofetil, ND — No Data, Neg — negative, NET — Neuroendocrine tumour, PC — Prostate cancer, R — remission, RA — rheumatoid arthritis, RTX — rituximab, SC — Systemic collagenosis, Sch — schistocytes, SS — Sjögren's syndrome, S/E — splenectomy, TPO-RA thrombopoietin receptor agonist (Romiplostim), TTP — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, VCR — Vincristine.

Таким образом, при сочетании тромбоцитопении с вялотекущим гемолизом, при отсутствии полиорганной патологии без исследования плазменной активности ADAMTS113 сложно дифференцировать ИТП и ТТП. При сочетании ИТП и ТТП у одного и того же больного исследование плазменной активности ADAMTS113 позволяет выявить ведущий механизм тромбоцитопении и выбрать правильную так-

тику лечения. Можно предположить, что в России неизвестная часть больных с ТТП остается нераспознанными, они либо погибают с ошибочными диагнозами или лишь некоторые выживают на фоне терапии ГКС, но у них могут развиваться рецидивы. Это еще раз подчеркивает важность учета всей клинической симптоматики ТТП, ее масок, а также нетипичных для ИТП органических поражений, МАГА и др.

## Литература

1. Jones H.W., Tocantins L.M. The history of purpura hemorrhagica. *Ann Med Hist.* 1933; 5: 349–59.
2. Lusitanus A. Curationum medicinalium centuriae duae tertia et quarta. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Lyons, Rouillium: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 254.
3. Riverius L. *Praxis Medica or the Compleat Practice of Physick*. London: Streater; 1668. 618 p.
4. Werlhof P.G. Opera omnia. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Hanover, Helwing: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 618.
5. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med.* 1952; 13(5): 567–9. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90022-3.
6. Frank E. Die essentielle thrombopenie (Konstitutionelle Purpura-Pseudohämophilie). *Berl Klin Wochenschr.* 1915; 52: 454–8.
7. Minot G.R. Studies on a case of idiopathic purpura hemorrhagica. *Am J Med Sci.* 1916; 152: 48–65.
8. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie". *Wien Klin Wochenschr.* 1916; 29: 1451–4.
9. Troland C.E., Lee F.C. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *JAMA.* 1938; 111: 221–6.
10. Dameshek W., Miller E.B. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946; 1: 27–50.
11. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W., et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38: 1–10.
12. Evans R.S., Kazuyuki T., Duane R.T., et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Intern Med.* 1951; 87: 48–65.
13. Furlan M., Robles R., Lämmle B., et al. 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): 4223–34. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223.
14. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология.* 2017; 12(1): 78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
15. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1) (прил. 1): 1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
16. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

## References

1. Jones H.W., Tocantins L.M. The history of purpura hemorrhagica. *Ann Med Hist.* 1933; 5: 349–59.
2. Lusitanus A. Curationum medicinalium centuriae duae tertia et quarta. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Lyons, Rouillium: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 254.
3. Riverius L. *Praxis Medica or the Compleat Practice of Physick*. London: Streater; 1668. 618 p.
4. Werlhof P.G. Opera omnia. In: Major RH, editor. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. Hanover, Helwing: Springfield, IL, CC Thomas; 1965. P. 618.
5. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. *Am J Med.* 1952; 13(5): 567–9. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90022-3.
6. Frank E. Die essentielle thrombopenie (Konstitutionelle Purpura-Pseudohämophilie). *Berl Klin Wochenschr.* 1915; 52: 454–8.
7. Minot G.R. Studies on a case of idiopathic purpura hemorrhagica. *Am J Med Sci.* 1916; 152: 48–65.
8. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie". *Wien Klin Wochenschr.* 1916; 29: 1451–4.
9. Troland C.E., Lee F.C. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *JAMA.* 1938; 111: 221–6.
10. Dameshek W., Miller E.B. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946; 1: 27–50.
11. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W., et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38: 1–10.
12. Evans R.S., Kazuyuki T., Duane R.T., et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Intern Med.* 1951; 87: 48–65.
13. Furlan M., Robles R., Lämmle B., et al. 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): 4223–34. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223.
14. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenes. *Onkogematologiya.* 2017; 12(1): 78–87 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
15. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016). *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2017; 62(1) Suppl 1: 1–60 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
16. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

17. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. 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; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
18. Rudowski W.J. Accessory spleens: Clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg.* 1985; 9: 422–30.
19. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
20. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4): e1028. DOI: 10.1371/journal.pone.0010208.
21. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; 4(4): e157–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
22. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина.* 2023; 101(1): 41–9. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
23. Lim M.Y., Abou-Ismaïl M.Y., Branch D.W. Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum. *Obstet Gynecol.* 2023; 141(1): 85–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005024.
24. Fakhouri F., Scully M., Provot F., et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group. *Blood.* 2020; 136(19): 2103–17. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005221.
25. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019; 134(Suppl 1): 2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.
26. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 115(8): 1500–11. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
27. Zacharski L.R., Lusted D., Glick J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a previously splenectomized patient. *Am J Med.* 1976; 60(7): 1061–3. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90581-7.
28. Stein R.S., Flexner J.M. Idiopathic thrombocytopenic purpura during remission of thrombotic thrombocytopenic purpura. *South Med J.* 1984; 77(12): 1599–601. DOI: 10.1097/00007611-198412000-00034.
29. Meisenberg B.R., Robinson W.L., Mosley C.A., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency (HIV)-seropositive males. *Am J Hematol.* 1988; 27(3): 212–5. DOI: 10.1002/ajh.2830270312.
30. Krupsky M., Sarel R., Hurwitz N., et al. Late appearance of thrombotic thrombocytopenic purpura after autoimmune hemolytic anemia and in the course of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: two case reports. *Acta Haematol.* 1991; 85: 139–42. DOI: 10.1159/000204876.
31. Routy J. P., Beaulieu R., Monte M., et al. Immunologic thrombocytopenia followed by thrombotic thrombocytopenic purpura in two HIV1 patients. *Am J Hematol.* 1991; 38(4): 327–8. DOI: 10.1002/ajh.2830380414.
32. Shivaram U., Cash M. Purpura fulminans, metastatic endophthalmitis, and thrombotic thrombocytopenic purpura in an HIV-infected patient. *NY State J Med.* 1992; 92(7): 313–4.
33. Olenich M., Schattner E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura
17. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. 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; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
18. Rudowski W.J. Accessory spleens: Clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg.* 1985; 9: 422–30.
19. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017; 10(3): 333–41 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
20. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4): e1028. DOI: 10.1371/journal.pone.0010208.
21. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; 4(4): e157–64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
22. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina.* 2023; 101(1): 41–9 (In Russian). DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
23. Lim M.Y., Abou-Ismaïl M.Y., Branch D.W. Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum. *Obstet Gynecol.* 2023; 141(1): 85–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005024.
24. Fakhouri F., Scully M., Provot F., et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group. *Blood.* 2020; 136(19): 2103–17. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005221.
25. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019; 134(Suppl 1): 2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.
26. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 115(8): 1500–11. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
27. Zacharski L.R., Lusted D., Glick J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a previously splenectomized patient. *Am J Med.* 1976; 60(7): 1061–3. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90581-7.
28. Stein R.S., Flexner J.M. Idiopathic thrombocytopenic purpura during remission of thrombotic thrombocytopenic purpura. *South Med J.* 1984; 77(12): 1599–601. DOI: 10.1097/00007611-198412000-00034.
29. Meisenberg B.R., Robinson W.L., Mosley C.A., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency (HIV)-seropositive males. *Am J Hematol.* 1988; 27(3): 212–5. DOI: 10.1002/ajh.2830270312.
30. Krupsky M., Sarel R., Hurwitz N., et al. Late appearance of thrombotic thrombocytopenic purpura after autoimmune hemolytic anemia and in the course of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: two case reports. *Acta Haematol.* 1991; 85: 139–42. DOI: 10.1159/000204876.
31. Routy J. P., Beaulieu R., Monte M., et al. Immunologic thrombocytopenia followed by thrombotic thrombocytopenic purpura in two HIV1 patients. *Am J Hematol.* 1991; 38(4): 327–8. DOI: 10.1002/ajh.2830380414.
32. Shivaram U., Cash M. Purpura fulminans, metastatic endophthalmitis, and thrombotic thrombocytopenic purpura in an HIV-infected patient. *NY State J Med.* 1992; 92(7): 313–4.
33. Olenich M., Schattner E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura

- (ITP). *Ann Intern Med.* 1994; 120(10): 845–7. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00005.
34. Yospur L.S., Sun N.C.J., Figueroa P., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-positive patient: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1996; 51(1): 73–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199601)51:1<73::AID-AJH12>3.0.CO;2-C.
35. Manner C.E., Gathe J.J., Novak I., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a man with AIDS and prior idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Int Conf AIDS.* 1993; 9(1): 451.
36. Prasad V.K., Kim I.K., Farrington K., et al. TTP following ITP in an HIV-positive boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18(4): 384–6. DOI: 10.1097/00043426-199611000-00010.
37. Baron B.W., Martin M. Saint, Sucharetza B.S., et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: The concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001; 16(4): 179–85. DOI: 10.1002/jca.1031.
38. Bayraktar S., Eileen B., Shariatmadar S., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in a patient with metastatic neuroendocrine tumour successfully treated with rituximab-CVP. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: 1–3. DOI: 10.1136/bcr.07.2010.3144.
39. Changela A., Jagarlamudi K., Villani G., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating immune thrombocytopenic purpura-A case report. *Am J Hematol.* 2011; 86(4): 383. DOI: 10.1002/ajh.21971.
40. Farhat M.H., Kuriakose P., Jawad M., et al. Sequential occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura, essential thrombocythemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura in a 42-year-old African-American woman: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2012; 6(1): 93. DOI: 10.1186/1752-1947-6-93.
41. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018; 12: 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
42. Miller D.D., Krenzer J.A., Kenkre V.P., et al. 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; 2021. DOI: 10.1155/2021/6869342.
43. Ge H., Shi Z., Zheng Z., et al. Coexistence of thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an Asian woman: a case report. *J Int Med Res.* 2022; 50(3): 1–8. DOI: 10.1177/03000605221085127.
44. Lin H.C., Huang J., Huang J., et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023; 17(1): 10–7. DOI: 10.1186/s13256-023-03762-y.
45. Zini G., D’Onofrio G., Erber W.N., et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol.* 2021; 43(6): 1264–71. DOI: 10.1111/ijlh.13682.
46. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021; 137(14): 1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.
- (ITP). *Ann Intern Med.* 1994; 120(10): 845–7. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00005.
34. Yospur L.S., Sun N.C.J., Figueroa P., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-positive patient: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1996; 51(1): 73–8. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199601)51:1<73::AID-AJH12>3.0.CO;2-C.
35. Manner C.E., Gathe J.J., Novak I., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a man with AIDS and prior idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Int Conf AIDS.* 1993; 9(1): 451.
36. Prasad V.K., Kim I.K., Farrington K., et al. TTP following ITP in an HIV-positive boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18(4): 384–6. DOI: 10.1097/00043426-199611000-00010.
37. Baron B.W., Martin M. Saint, Sucharetza B.S., et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: The concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001; 16(4): 179–85. DOI: 10.1002/jca.1031.
38. Bayraktar S., Eileen B., Shariatmadar S., et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in a patient with metastatic neuroendocrine tumour successfully treated with rituximab-CVP. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: 1–3. DOI: 10.1136/bcr.07.2010.3144.
39. Changela A., Jagarlamudi K., Villani G., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating immune thrombocytopenic purpura-A case report. *Am J Hematol.* 2011; 86(4): 383. DOI: 10.1002/ajh.21971.
40. Farhat M.H., Kuriakose P., Jawad M., et al. Sequential occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura, essential thrombocythemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura in a 42-year-old African-American woman: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2012; 6(1): 93. DOI: 10.1186/1752-1947-6-93.
41. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018; 12: 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
42. Miller D.D., Krenzer J.A., Kenkre V.P., et al. 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; 2021. DOI: 10.1155/2021/6869342.
43. Ge H., Shi Z., Zheng Z., et al. Coexistence of thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an Asian woman: a case report. *J Int Med Res.* 2022; 50(3): 1–8. DOI: 10.1177/03000605221085127.
44. Lin H.C., Huang J., Huang J., et al. Concurrence of immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023; 17(1): 10–7. DOI: 10.1186/s13256-023-03762-y.
45. Zini G., D’Onofrio G., Erber W.N., et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol.* 2021; 43(6): 1264–71. DOI: 10.1111/ijlh.13682.
46. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021; 137(14): 1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.

**Информация об авторах**

**Галстян Геннадий Мартинович\***, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Клебанова Елизавета Евгеньевна**, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

**Мамлеева Светлана Юрьевна**, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

**Гржимоловский Александр Вадимович**, кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: grzhymolovsky.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8406-0240>

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kovrigina.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Двирнык Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

**Бессмертный Дмитрий Константинович**, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dmitry\_bessmertnyy@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

**Information about the authors**

**Gennadiy M. Galstyan\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Elizaveta E. Klebanova**, Physician of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

**Svetlana Yu. Mamleeva**, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

**Alexsandr V. Grzhimolovskii**, Cand. Sci. (Med.), Head of the surgery block, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: grzhymolovsky.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8406-0240>

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kovrigina.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center of Hematology,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

**Dmitry K. Bessmertnyy**, Physician, Department for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dmitry\_bessmertnyy@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

**Фидарова Залина Таймуразовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: zalinafi darova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

**Меликян Анаит Левоновна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: anoblood@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.09.2023

Принята к печати: 18.09.2023

**Zalina T. Fidarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: zalinafi darova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

**Anahit L. Melikyan**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Standardization of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: anoblood@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

**\* Corresponding author**

Received 07 Sep 2023

Accepted 18 Sep 2023