

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-443-455>

ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ

Шутова А.Д.^{1*}, Калинина И.И.¹, Сунцова Е.В.¹, Райкина Е.В.¹, Галстян Г.М.², Сметанина Н.С.¹, Масчан А.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117998, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП) — это редкое жизнеугрожающее генетически обусловленное заболевание, характеризующееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ишемическими поражениями внутренних органов вследствие дефицита или снижения активности фермента ADAMTS13. Диагностика заболевания сложна ввиду широкого круга дифференциальных диагнозов, схожих с ТТП.

Цель: анализ клинических проявлений и результатов лечения выявленных случаев вТТП.

Материалы и методы. Приведен анализ клинических наблюдений 11 больных вТТП, подтвержденной генетически или характерной клиническо-лабораторной картиной.

Результаты. Клинические и лабораторные признаки ТТП были вариабельны и неспецифичны. Триггерным фактором выступала перенесенная острая респираторная вирусная инфекция, а стабилизация заболевания наступала после трансфузий компонентов крови. Основным подтверждающим диагноз методом являлось молекулярно-генетическое исследование, которое было проведено у 8 больных. Всем больным с установленным диагнозом вТТП проводили терапию плазмой с эффектом.

Заключение. Ранняя диагностика вТТП затруднительна вследствие отсутствия специфических клинических проявлений и легкодоступных лабораторных тестов.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, дети, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность, инфаркт, инсульт

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность врачам отделений НМИЦ ДГОИ Петровой У.Н., Кузьминовой Ж.А., Коцкой Н.Н., Федоровой Д.В., Черняк Е.А., Пшонкину А.В. и региональных клиник; сотрудникам лабораторий: Мерсияновой И.В., Курниковой М.А., Захаровой В.В., Киевской А.М., Клебановой Е.Е., Авдонину П.В.

Для цитирования: Шутова А.Д., Калинина И.И., Сунцова Е.В., Райкина Е.В., Галстян Г.М., Сметанина Н.С., Масчан А.А. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):443–455. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455>

CONGENITAL THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

Shutova A.D.^{1*}, Kalinina I.I.¹, Suntsova E.V.¹, Raikina E.V.¹, Galstyan G.M.², Smetanina N.S.¹, Maschan A.A.¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and life-threatening genetic disorder characterized by recurrent episodes of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and organ dysfunction due to the deficiency or dysfunction of the ADAMTS13 enzyme. Despite the availability of clinical and laboratory diagnostic criteria the diagnosis remains challenging due to a wide range of diseases with similar appearance.

Aim: to analyze the clinical manifestations and treatment results of identified cases of congenital TTP at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Methods. This article reviews 11 clinical cases with congenital TTP genetically confirmed or with typical clinical and laboratory signs.

Results. Clinical and laboratory signs of TTP are highly variable and nonspecific, which was observed in the described cohort of patients. One of the trigger factors is often an acute respiratory viral infection, and stabilization of the disease can occur after transfusions of blood components. A delay of diagnosis can often lead not only to a delay of correct therapy, but also to the prescription of wrong therapy. The main diagnosis confirmatory method was a molecular genetic test, which was carried out in 8 cases. All patients diagnosed with congenital TTP were successfully treated with FFP therapy.

Conclusion. Early diagnosis of TTP is difficult due to the lack of specific clinical manifestations and easily accessible laboratory tests.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, children, hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, infraction, stroke

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Acknowledgments. The authors of the article express their gratitude to the doctors of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Petrova U.N., Kuzminova Zh.A., Kotskaya N.N., Fedorova D.V., Chernyak E.A., Pshonkin A.V. and regional hospitals, also laboratory staff: Mersiyanova I.V., Kurnikova M.A., Zakharova V.V., Kieva A.M., Klebanova E.E., Avdonin P.V.

For citation: Shutova A.D., Kalinina I.I., Suntsova E.V., Raikina E.V., Galstyan G.M., Smetanina N.S., Maschan A.A. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):443–455 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455>

Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это жизнеугрожающая тромботическая микроангиопатия, при которой возникают диссеминированное микротромбообразование, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и органная дисфункция, обусловленная ишемическим повреждением органов [1]. ТТП развивается вследствие недостаточной активности или полного отсутствия

фермента металлопротеазы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), который в физиологических условиях обеспечивает расщепление сверхкрупных молекул фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF), попадающих в кровоток после их образования, на более мелкие полимеры, не обладающие способностью вызывать агрегацию тромбоцитов [1]. Дефицит или уменьшение

активности протеазы могут быть обусловлены как генетическими дефектами, так и формированием антител к ADAMTS13, блокирующих ее активность [2, 3]. У взрослых больных 95 % случаев ТТП являются приобретенными, хотя встречаются и врожденные формы [3], тогда как у детей частота выявления случаев врожденной и приобретенной форм заболевания примерно равна [1, 3, 4]. Впервые врожденная ТТП (вТТП) была описана независимо друг от друга I. Schulman и соавт. в 1960 г. [5] и J.D. Upshaw в 1978 г. [6], в связи с чем в литературе используется термин «синдром Апшоу — Шульмана».

ТТП является редкой патологией, заболеваемость составляет от 3 до 11 случаев на 1 млн человек в год [7]. Только 2 (0,05 %) из 412 больных, включенных в проведенное в США эпидемиологическое исследование, имели врожденную форму заболевания [8], в то время как по данным международного регистра вТТП на 2017 г. было зарегистрировано 123 случая заболевания из 117 семей [9]. По данным французского регистра, только 21 (2,7 %) больной ТТП имел мутации гена *ADAMTS13* [10]. Хотя для вТТП характерен дебют в младенческом или раннем детском возрасте, описаны случаи манифестации заболевания у взрослых, особенно у женщин во время или после беременности [3]. Такая поздняя манифестация, возможно, обусловлена специфической локализацией патогенных мутаций в гене *ADAMTS13*.

Генетические особенности. Ген *ADAMTS13* расположен на длинном плече хромосомы 9 (9q34). Мутации могут затрагивать любую часть гена, но мутации в каталитическом домене металлопротеазы (N-концевой домен) обычно приводят к более раннему дебюту и выраженному снижению активности ADAMTS13, тогда как мутации в С-концевом фрагменте ассоциированы с более легким течением и поздним дебютом заболевания [11]. вТТП наследуется по аутосомно-рецессивному принципу [12]. Чаще всего встречаются компаунд-гетерозиготы, у гомозигот же часто отягощен семейный анамнез или был близкородственный брак родителей [13]. Описано более 200 мутаций гена *ADAMTS13*, преобладающими являются мутации сайтов сплайсинга [4, 9, 14, 15]. Анализ 33 мутаций показал, что в зависимости от типа мутации происходит уменьшение секреции ADAMTS13 печенью или активности фермента. При миссенс-мутациях, как правило, уменьшается секреция белка, а при нонсенс-мутациях снижается его функциональная активность [13]. По данным международного регистра ТТП, самыми распространенными мутациями были с.4143_4144dupA (присутствовала в 60 из патологических 246 аллелей), с.3178C>T (в 13 из 246 аллелей), с.577C>T (в 11 из 246 аллелей) [8].

Патогенетические особенности и клинические проявления. ADAMTS13 — протеаза, основной функцией которой является расщепление сверхкрупных мульти-

меров vWF и, соответственно, регуляция взаимодействия тромбоцитов с ультрабольшими молекулами vWF, высвобождение которых происходит при повреждении сосудистой стенки. Экспрессируемые эндотелием ультрабольшие молекулы vWF находятся в глобулярном состоянии, но под действием напряжения сдвига крови происходит их разворачивание в нитевидное состояние, обнажение сайтов рецептора GPIIb, опосредующего связывание с тромбоцитами (домен A1) и ADAMTS13 (домен A2). В физиологических условиях ADAMTS13 также находится в закрытой конформации. При взаимодействии ADAMTS13 и домена A2 vWF происходят аллостерически регулируемые конформационные изменения протеазы, что приводит к активации ее протеолитической активности и расщеплению ультрабольших молекул vWF на мелкие олигомеры [17–19] (рис.). При дефиците или выраженном снижении активности ADAMTS13 (менее 10 %) ультрабольшие молекулы vWF сохраняются в свободном кровотоке и спонтанно связываются с тромбоцитами, что приводит к образованию микротромбов с большим содержанием vWF и тромбоцитов [17–19] (рис.). Микротромбообразование приводит к дальнейшему потреблению тромбоцитов, механической гемолитической анемии, тромбозам микроциркуляторного русла и ишемическому повреждению органов.

Клиническая и лабораторная картина. Чаще всего вТТП манифестирует в неонатальном периоде или во время беременности, хотя дебют может слу-

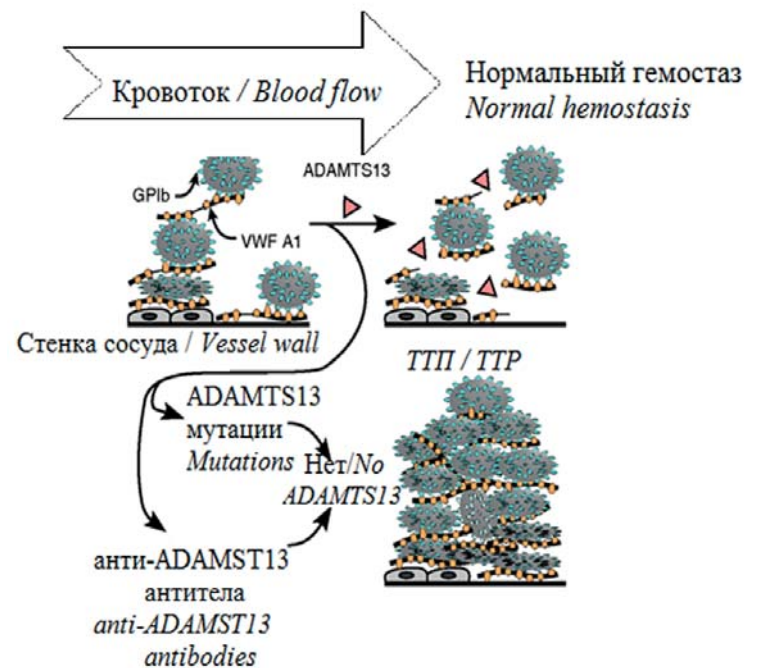


Рисунок. Патогенез тромбообразования при снижении количества/активности ADAMTS13 [16]

Figure. The pathogenesis of thrombosis caused by reduced amount/activity of ADAMTS13 [16]

читься в любом возрасте. По данным международного регистра вТТП [9], самый поздний дебют был описан у больного из Японии в возрасте 63 лет. Типичными триггерами являются инфекции, беременность, лечение десмопрессинном, который увеличивает количество свободно циркулирующего vWF [9, 20]. По данным литературы [21], более половины случаев манифестации или рецидивов вТТП у женщин связаны с беременностью. Анализ 61 беременности у 35 женщин с ранее недиагностированной ТТП показал, что у 34 (97 %) женщин развились тяжелые осложнения ТТП во время беременности. До начала применения трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) описаны случаи смерти больных в связи с манифестацией или обострением вТТП [22].

Дебют в раннем неонатальном периоде характеризуется появлением признаков микроангиопатического гемолиза — выраженной гипербилирубинемией, анемией и тромбоцитопенией. В дальнейшем у таких детей заболевание может протекать по разным сценариям: от катастрофических развернутых эпизодов ТТП до субклинического течения, проявляющегося только необъяснимой тромбоцитопенией. При дебюте в более старшем возрасте заболевание часто развивается подостро и начинается с неспецифических симптомов, таких как слабость, утомляемость, головная боль, снижение внимания, в отличие от приобретенной ТТП, которая характеризуется острым началом и быстрым развитием [15]. Классическая пентада ТТП (лихорадка, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, почечное повреждение и неврологический дефицит), описанная в 1966 г. E.L. Amorosi и J.E. Uhlmann [23], встречается всего в 10 % случаев ТТП [24].

Характерным клиническим признаком ТТП является геморрагический синдром, выраженность которого может варьировать от петехий и экхимозов на коже до жизнеугрожающих кровотечений. При объективном осмотре может обращать на себя внимание бледность и желтушность кожных покровов, являющаяся проявлением гемолитической анемии [25].

Поскольку тромбозы при ТТП в основном затрагивают микроциркуляторное русло, симптоматика может быть весьма разнообразной. При поражении сосудов головного мозга у больных наблюдается неврологическая симптоматика, варьирующая от легкой спутанности сознания или нарушения кожной чувствительности до тяжелого нарушения мозгового кровообращения, судорог и комы, которое выявляют у 25–31 % больных [9, 15, 26]. Чаще всего оно носит характер ишемического инсульта, однако при выраженной тромбоцитопении может встречаться и геморрагический инсульт. Медиана возраста больных ТТП на момент развития инсульта составляет 19 лет [26]. Выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга при обострении или манифестации ТТП позволяет выявить ишемические очаги в ряде

случае даже при отсутствии клинической картины [27]. При ишемическом поражении органов желудочно-кишечного тракта у больных могут развиваться абдоминальный синдром, тошнота и диарея [8]. Возможны жалобы на кардиальные симптомы, имитирующие ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, что обусловлено микротромбозом коронарных сосудов [26]. Нередко обнаруживают повышение в крови концентрации тропонина, хотя при электрокардиографии и эхокардиографии признаки повреждения миокарда могут не выявляться. У больных ТТП может наблюдаться тяжелая почечная недостаточность, которая обычно связана с тромбозом почечных сосудов [4, 9].

Лабораторно манифестация и обострение ТТП проявляются тромбоцитопенией и анемией различной степени выраженности. Тромбоцитопения может служить косвенным признаком состоявшихся микротромбозов. Поскольку при ТТП гемолиз является механическим, прямая проба Кумбса — отрицательная. В мазке периферической крови выявляют шизоциты, ретикулоцитоз. Тромбоцитопения, часто имеющая рецидивирующий характер, может спонтанно разрешаться. Вне обострения больные могут иметь нормальное количество тромбоцитов и концентрацию гемоглобина крови [25].

В биохимическом анализе крови у больных ТТП отмечаются признаки гемолиза, почечного повреждения, повышение активности маркеров повреждения миокарда (тропонина-I, креатинфосфокиназы, мозгового натрийуретического пептида). При почечном повреждении могут выявляться гематурия и протеинурия [25]. Параметры коагулограммы при ТТП не меняются.

Главными лабораторными тестами, позволяющими подтвердить диагноз ТТП, являются определение активности ADAMTS13 и ингибитора ADAMTS13. Снижение активности ADAMTS13 менее 10 % указывает на выраженный дефицит протеазы и подтверждает диагноз ТТП. В настоящее время, учитывая различную возможность и вариабельность времени выполнения исследования ADAMTS13, были разработаны балльные системы оценки (плазменная шкала, французская шкала), которые позволяют прогнозировать вероятность низкой плазменной активности ADAMTS13. Однако у больных вТТП данные шкалы не всегда применимы. Для дифференциальной диагностики врожденной и приобретенной ТТП важно выполнять определение ингибитора ADAMTS13. вТТП характеризуется тяжелым дефицитом ADAMTS13 и отсутствием ингибитора, но данные характеристики не являются полностью специфичными, так как у некоторых больных приобретенной ТТП ингибитор также может не определяться даже при очень низкой активности фермента. Таким больным необходимо проводить генетическое обследование для подтверждения

врожденного характера заболевания. Также важно проводить молекулярно-генетическое обследование сиблингов, в особенности, женского пола, так как даже при бессимптомном течении риски развития ишемических осложнений во время беременности сохраняются высокими [28]. Основными лабораторными характеристиками вТТП являются: снижение активности ADAMTS13 менее 10 %, отсутствие ингибирующих антител в большинстве случаев, гомозиготная/компунд-гетерозиготная мутация гена *ADAMTS13* [29].

Особенности терапии вТТП. Основой терапии вТТП является восполнение дефицита ADAMTS13. С данной целью применяют трансфузии СЗП, криосупернатантной плазмы и введения одного из концентратов фактора свертывания VIII Коэйт ДВИ, в котором также обнаруживается фермент ADAMTS13. Самым часто используемым методом терапии является трансфузия СЗП как компонента крови, содержащего наибольшее количество ADAMTS13 [30]. В отличие от приобретенной формы ТТП, при вТТП не требуется проведение плазмообмена и иммуносупрессивная терапии. При обострении или манифестации вТТП применяют трансфузии СЗП в больших объемах (однократная доза 20–40 мл/кг/сут) для быстрого восполнения дефицита ADAMTS13, что приводит к нормализации количества тромбоцитов и устранению риска тромбозов в течение 2–3 дней [31]. Учитывая достаточно короткий период полужизни ADAMTS13 (2–3 дня), до достижения нормальной активности ADAMTS13 в плазме трансфузии СЗП целесообразно проводить ежедневно [32].

При достижении ремиссии Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза рекомендует [33] использовать наблюдательную тактику или выполнять заместительные трансфузии СЗП из расчета 10–15 мл/кг 1 раз в 1–3 недели. Решение в пользу той или иной стратегии принимается индивидуально исходя из возможности трансфузий, легкости сосудистого доступа и социальных факторов (время, необходимое для поездки, а также возможность родителей обеспечить транспортировку в медицинское учреждение). Несмотря на короткий период полужизни протеазы, профилактические трансфузии СЗП в дозе 10–15 мл/кг каждые 2–3 недели способны эффективно предотвращать обострения вТТП.

Хотя регулярные трансфузии СЗП являются эффективным методом контроля вТТП, они сопровождаются риском развития аллергических реакций и гемотрансмиссивных инфекций. В связи с этим проводятся клинические исследования по применению рекомбинантного препарата ADAMTS13. На сайте *ClinicalTrials.gov* зарегистрированы 3 подобных исследования (NCT02216084, NCT04683003, NCT03393975) [34]. По результатам завершеного исследования 1-й фазы отмечено, что применение рекомбинантного ADAMTS13 способно профилировать обострения

ТТП, уменьшать выраженность тромбоцитопении и гемолитической анемии при хорошей переносимости данного препарата, что позволяет избежать рисков, связанных с трансфузией СЗП [35]. В опубликованном клиническом наблюдении описано успешное применение рекомбинантного ADAMTS13 у 27-летней беременной женщины с вТТП [36]. Показаниями к применению препарата послужили резистентная к трансфузиям СЗП вТТП и плацентарная недостаточность, а также внутриутробная задержка роста плода. Больная получала еженедельные инъекции рекомбинантного ADAMTS13 в дозе 40 ед/кг, в результате чего активность ADAMTS13 и количество тромбоцитов нормализовались. Ни у больной, ни у ее ребенка не было отмечено развития нежелательных явлений вследствие применения препарата [36].

Целью настоящей работы было провести анализ клинических проявления и результатов лечения выявленных случаев вТТП.

Материалы и методы

В 2021 г. совместно с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России создан и пополняется российский регистр больных ТТП, в котором на настоящий момент зарегистрировано 17 детей и 68 взрослых больных ТТП, из них 11 детей (9 мальчиков и 2 девочки, медиана возраста $5,0 \pm 4,3$ (2–14) года на момент установления диагноза) и 10 взрослых с врожденной формой заболевания.

У 8 больных диагноз был верифицирован генетически, у 3 диагноз не вызывал сомнений по клинико-лабораторным данным, в настоящее время генетическое обследование больных и родителей находится в работе. Активность ADAMTS13 и наличие ингибирующих данную протеазу антител исследовали в лабораториях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН. Молекулярно-генетическое исследование больных методом высокопроизводительного секвенирования в 6 случаях выполнено в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, в одном — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; в 5 случаях проведено исследование гена *ADAMTS13* методом прямого секвенирования по Сэнгеру обоих родителей в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Результаты

В таблице 1 приведены клинические данные больных вТТП.

У всех больных заболевание дебютировало в младенческом или раннем детском возрасте, но ни у одного больного ТТП не была заподозрена в дебюте заболевания, и интервал от клинической манифестации

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ВТПП
Table 1. Clinical characteristics of patients with congenital TTP

Больной, возраст на момент установки диагноза Patient, age at diagnosis	Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	Поражение внутренних органов Internal organs involvement	Инициальный диагноз Initial diagnosis	Ответ на терапию СЗП FFP therapy response
К.Д., 14 лет / K.D., 14 years	Кожный, носовые кровотечения Cutaneous, nosebleeds	Гломерулонефрит, ДЦП Glomerulonephritis, infantile cerebral palsy	ИТП / Immune thrombocytopenia	Да / Yes
К.М., 5 лет / K.M., 5 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Синдром Фишера — Эванса Fisher-Evans syndrome	Да / Yes
Х.Д., 7 лет / H.D., 7 years	Кожный, носовые кровотечения, кишечное кровоотечение, макрогематурия Cutaneous, nosebleeds intestinal bleeding, macrohematuria	ХБП / CKD	Первичный иммунодефицит Primary immunodeficiency	Да / Yes
К.А., 5 лет / K.A., 5 years	Кожный, легочное, кишечное кровоотечение Cutaneous, pulmonary, intestinal bleeding	ХБП, тромбоз портальной вены, очаги ишемии в печени, ишемическое поражение ЦНС CKD, v. portae thrombosis, foci of ischemia in the liver, ischemic damage of the CNS	Синдром Фишера — Эванса Fisher-Evans syndrome	Не проводилась Not carried out
П.Н., 12 лет / P.N., 12 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Вторичная тромбоцитопения на фоне ОРВИ Secondary thrombocytopenia due to ARVI	Да / Yes
В.М., 2 года / V.M., 2 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	Вторичная тромбоцитопения на фоне ОРВИ, синдром Вискотта — Олдрича Secondary thrombocytopenia due to ARVI, Wiskott-Aldrich syndrome	Да / Yes
К.Д., 12 лет / K.D., 12 years	Кожный, макрогематурия, кровоизлияние в сетчатку Cutaneous, macrohematuria, retinal hemorrhage	Почечное повреждение, тромбоз сосудов сетчатки Kidney injury, retinal vascular thrombosis	ИТП, билинейная цитопения Immune thrombocytopenia, bilinear cytopenia	Да / Yes
Т.М., 2 года / T.M., 2 years	Кожный / Cutaneous	Нет / No	ИТП, приобретенная гемолитическая анемия, синдром Фишера — Эванса Immune thrombocytopenia, acquired hemolytic anemia, Fisher-Evans syndrome	Да / Yes
Л.Н., 8 лет / L.N., 8 years	Кожный / Cutaneous	Почечное повреждение, желчнокаменная болезнь Kidney injury, cholelithiasis	Тромбоцитопеническая пурпура Thrombocytopenic purpura	Да / Yes
У.А., 5 лет / U.A., 5 years	Кожный / Cutaneous	Задержка моторного развития Motor development retardation	Гемолитическая анемия, вторичная тромбоцитопения неутонченная Hemolytic anemia, secondary thrombocytopenia	Да / Yes
К.М., 2 года / K.M., 2 years	Носовое кровоотечение, кожный Nosebleeds, cutaneous	Нет / No	Синдром Фишера — Эванса, ИТП, гемолитическая анемия / Fisher-Evans syndrome, immune thrombocytopenia, hemolytic anemia	Да / Yes

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич, ХБП — хроническая болезнь почек, СЗП — свежемороженая плазма, ЦНС — центральная нервная система, ОРВИ — острая ре-
спираторная вирусная инфекция, ИТП — иммунная тромбоцитопения.

Note: CKD — chronic kidney disease, FFP — fresh frozen plasma, CNS — central nervous system, ARVI — acute respiratory viral infections.

заболевания до установления диагноза в среднем составил 6 лет (2–14 лет); одному больному диагноз был установлен посмертно. Наиболее часто у детей устанавливали диагноз «синдром Фишера — Эванса» и «иммунная тромбоцитопения» (ИТП). У больного В.М. первоначально был заподозрен синдром Вискотта — Олдрича в связи с наличием сочетания тромбоцитопении с атопическим дерматитом и частыми инфекциями. У всех больных отмечали обострения заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а у некоторых стабилизация состояния и нормализация показателей гемограммы наступали после трансфузии компонентов крови, в частности СЗП. У всех больных отмечали развитие геморрагического синдрома в период обострений, выраженность которого варьировала от кожных петехий и экхимозов до жизнеугрожающих кровотечений. Лабораторные данные больных вТТП представлены в таблице 2.

У всех детей был диагностирован неиммунный микроангиопатический гемолиз на основании отрицательного прямого антиглобулинового теста (пробы Кумбса) и наличия шизоцитов в крови. У 7 больных было обнаружено выраженное снижение активности ADAMTS13 (у 3 детей исследование не проводили) при отсутствии ингибитора ADAMTS13. Диагноз вТТП у 7 больных подтвержден молекулярно-генетически (табл. 3).

У 6 из 7 больных мутации гена *ADAMTS13* носили компаунд-гетерозиготный характер, в одном — гомозиготный. В 5 случаях обследовали обоих родителей и подтвердили наследование по одному патологическому аллелю от каждого из родителей. В 2 случаях молекулярно-генетическое обследование родителей не проводили. У 4 больных на момент публикации диагноз не был подтвержден молекулярно-генетическими методами (исследования в работе), но клинико-лабораторная картина не вызывала сомнений при установлении диагноза.

Больные длительное время получали терапию ИТП или синдрома Фишера — Эванса: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 5 из 11 больных, глюкокортикостероиды (ГКС) 8 из 11 больных, микофенолата мофетил (ММФ) 2 из 11 больных. Одному больному (К.А., 5 лет) с инициальным диагнозом «синдром Фишера — Эванса» в связи с отсутствием эффекта после проведения длительной иммуносупрессивной терапии (ВВИГ, ГКС, ритуксимаб, ММФ, бортезомиб, сиролимус, циклофосфамид) была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Всем больным, которым диагноз вТТП был установлен прижизненно, была начата терапия СЗП, в результате проведения которой отмечена нормализация концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов крови. У 2 больных возникли аллергические реакции на введение СЗП. У некоторых больных отмечалось

развитие обострений на фоне ОРВИ, требующих внеочередных трансфузий СЗП. Один больной не получает трансфузии СЗП регулярно из-за некомплаентности мамы, трансфузии проводят только при уменьшении количества тромбоцитов и развитии геморрагического синдрома.

Обсуждение

вТТП является крайне редким заболеванием, ранняя диагностика которого затруднительна вследствие отсутствия специфических клинических проявлений и легкодоступных лабораторных тестов. В связи с тем что главным патогенетическим механизмом развития синдрома ТТП являются артериальные тромбозы, с манифестацией заболевания могут встречаться не только гематологи, но и неврологи, нефрологи, акушеры-гинекологи, терапевты. Инициальный диагноз у этих больных зачастую оказывается ошибочным, что ярко прослеживается в когорте больных в настоящем исследовании — они в течение многих месяцев и даже лет наблюдались и получали лечение по поводу других заболеваний (ИТП, первичный иммунодефицит, синдром Фишера — Эванса). В настоящем исследовании у 4 больных изначально был установлен диагноз «синдром Фишера — Эванса» несмотря на отрицательную прямую пробу Кумбса и отсутствие какого-либо ответа на иммуносупрессивную терапию. Задержка в установлении правильного диагноза влечет за собой применение неверной стратегии терапии (главным образом длительной многокомпонентной иммуносупрессии).

Среди описываемой группы больных самой распространенной мутацией *ADAMTS13* была с.4143dupA. Указанная дупликация по данным международного регистра присутствовала в 60 из 246 патологических аллелей [8].

Всем больным с прижизненно установленным диагнозом вТТП проводили терапию СЗП с эффектом. У больных вТТП нормализация количества тромбоцитов может наступить даже после трансфузии компонентов крови, содержащих минимальные количества плазмы, — концентрата тромбоцитов, эритроцитной взвеси. После завершения клинических исследований применение рекомбинантного ADAMTS13 является хорошей альтернативой стандартной терапии вТТП.

Таким образом, важно помнить о существовании ТТП и проводить специфические исследования при подозрении на ТМА, в особенности при наличии признаков ишемического поражения внутренних органов. Диагноз вТТП всегда должен быть подтвержден с помощью молекулярно-генетических методов. В настоящее время для лечения вТТП успешно используется СЗП. Помимо терапии СЗП в настоящее время ведутся исследования по применению рекомбинантного белка ADAMTS13, что является хорошей альтернативой трансфузиям компонентов крови.

Таблица 2. Лабораторные данные больных
Table 2. Patients' laboratory data

Больной, возраст на момент установли диагноза Patient, age at diagnosis	ТРЦдебют, PITonset, ×10 ⁹ /L	Нбдебют, Hbonset, г/L	ТРЦмин, PITmin, ×10 ⁹ /L	Нбмин, г/L Hbmin, g/L	Рет-з Ret-s	Ш-з Sch-s	ПАГТ DAT	ЛДГ, ед/л LDH, U/L	Бил, мкмоль/л Bil, μmol/l	ADAMTS13:AC, %	ADAMTS13:Ig, ЕБ/BU
К.Д., 14 лет / К.Д., 14 years	↓*	95	26	95	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	1549	НД / ND	0	0
К.М., 5 лет / К.М., 5 years	4	51	4	47	Нет / No	Нет / No	Отр Neg	221	66,9	1,6	НД / ND
Х.Д., 7 лет / Х.Д., 7 years	↓*	НД / ND	12	74	Да / Yes	НД / ND	Отр Neg	763	79,8	НД / ND	НД / ND
К.А., 5 лет / К.А., 5 years	163	86	10	59	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	3100	НД / ND	НД / ND	НД / ND
П.Н., 12 лет / П.Н., 12 years	НД / ND	НД / ND	33	48	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	НД / ND	20	0	0
В.М., 2 года / В.М., 2 years	33	НД / ND	6	90	НД / ND	НД / ND	Отр Neg	НД / ND	↑	НД / ND	НД / ND
К.Д., 12 лет / К.Д., 12 years	↓*	НД / ND	4	82	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	573	34,1	9	НД / ND
Т.М., 2 года / Т.М., 2 years	25	НД / ND	15	51	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	2309	30,1	0	0
Л.Н., 8 лет / Л.Н., 8 years	↓*	↓*	33	63	НД / ND	Да / Yes	Отр Neg	401	93,4	1	НД / ND
У.А., 5 лет / У.А., 5 years	46	83	11	69	Да / Yes	Да / Yes	Отр Neg	1948	59,7	17	0,4
К.М., 2 года К.М., 2 years	19	↓*	4	58	Да / Yes	НД / ND	Отр Neg	1254	22,7	4,8	0

Примечание: * в выписке не был указан результат общего анализа крови, ПАГТ — прямой антиглобулиновый тест, Отр — отрицательный, ТРЦ_{дебют} — количество тромбоцитов в дебюте заболевания, Нб_{дебют} — концентрация гемоглобина в дебюте заболевания, ТРЦ_{мин} — минимальная концентрация тромбоцитов, Нб_{мин} — минимальная концентрация гемоглобина, Рет-з — ретикулоцитоз, Ш-з — шизоцитоз, ЛДГ — активность лактатдегидрогеназы, Бил — концентрация билирубина, ADAMTS13:AC — активность ADAMTS13:Ig — ингибитор ADAMTS13, ЕБ — единицы Бетезда, НД — нет данных.

Note: * the provided patients' medical histories did not contain the result of complete blood count, DAT — Direct Antiglobulin Test, Neg — Negative, PIT_{deb} — platelet count at the onset of the disease, Hb_{deb} — hemoglobin concentration at the onset of the disease, PIT_{min} — minimal platelet count, Hb_{min} — minimal hemoglobin concentration, Ret-s — reticulocytosis, Sch-s — schistocytosis, LDH — lactate dehydrogenase, Bil — bilirubin, ADAMTS13:AC — ADAMTS13 activity, ADAMTS13:Ig — ADAMTS13 inhibitor, BU — Bethesda unit.

Таблица 3. Результаты молекулярно-генетических исследований больных вТТП
Table 3. Genetic profile for patients with congenital TTP

Ген ADAMTS13 / ADAMTS13 gene				
Больной, возраст при установке диагноза Patient, age at diagnosis	Мутация / Mutation	Тип мутации / Mutation type	Мутация / Mutation	Тип мутации / Mutation type
К.Д., 14 лет / K.D., 14 years	c.1522T>A	Миссенс / Missense	c.1522T>A	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
К.М., 5 лет / K.M., 5 years	c.527T>C	Миссенс / Missense	c.4143dupA	Инсерция со сдвигом рамки считывания Frameshift insertion
Х.Д., 7 лет / H.D., 7 years	c.2764_2767dupTCTG	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication	c.2764_2767dupTCTG	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
К.А., 5 лет / K.A., 5 years	c.947_948delinsTT	Делеция-инсерция Deletion-insertion	c.1143delA/c.1144G>C	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion
П.Н., 12 лет / P.N., 12 years	c.3198_3199delCT	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion	c.4143dupA	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication
В.М., 2 года / V.M., 2 years	c.5402A>T	Миссенс / Missense	c.3616C>T	Миссенс / Missense
К.Д., 12 лет / K.D., 12 years	c.518A>G	Миссенс / Missense	c.2938dup	Дупликация / Duplication

Литература

1. Hovinga J.A.K., Coppo P., Lämmle B., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17020. DOI: 10.1038/NRDP.2017.20.
2. Hovinga J.A.K., Heeb S.R., Skowronska M., et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(4): 618–29. DOI: 10.1111/JTH.13956.
3. Reese J.A., Muthurajah D.S., Hovinga J.A.K., et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(10): 1676–82. DOI: 10.1002/PBC.24612.
4. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1(1S): 283–301. DOI: 10.1111/J.1538-7836.2011.04341.X.
5. Schulman I., Pierce M., Lukens A., et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; 16: 943–57. DOI: 10.1182/blood.V16.1.943.943.
6. Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978; 298: 1350–2. DOI: 10.1056/NEJM197806152982407.
7. Zuno J.A.N., Khaddour K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. *StatPearls.* 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
8. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10): 590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124.
9. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica.* 2019; 104(10): 2107–15. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.216796.
10. 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.
11. 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(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
12. 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(22): 1578–84.
13. Kokame K., Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2004; 41(1): 34–40. DOI: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2003.10.002.
14. Hovinga J.A.K., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1653–62. DOI: 10.1056/NEJMRA1813013.
15. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019; 133(15): 1644–51. DOI: 10.1182/BLOOD-2018-11-884700.
16. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-04-636431.
17. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18578–83. DOI: 10.1073/PNAS.1411979112.
18. Muia J., Zhu J., Gupta G., et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18584–9. DOI: 10.1073/PNAS.1413282112.

References

1. Hovinga J.A.K., Coppo P., Lämmle B., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17020. DOI: 10.1038/NRDP.2017.20.
2. Hovinga J.A.K., Heeb S.R., Skowronska M., et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(4): 618–29. DOI: 10.1111/JTH.13956.
3. Reese J.A., Muthurajah D.S., Hovinga J.A.K., et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(10): 1676–82. DOI: 10.1002/PBC.24612.
4. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1(1S): 283–301. DOI: 10.1111/J.1538-7836.2011.04341.X.
5. Schulman I., Pierce M., Lukens A., et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; 16: 943–57. DOI: 10.1182/blood.V16.1.943.943.
6. Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978; 298: 1350–2. DOI: 10.1056/NEJM197806152982407.
7. Zuno J.A.N., Khaddour K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. *StatPearls.* 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
8. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10): 590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124.
9. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica.* 2019; 104(10): 2107–15. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.216796.
10. 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.
11. 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(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
12. 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(22): 1578–84.
13. Kokame K., Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2004; 41(1): 34–40. DOI: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2003.10.002.
14. Hovinga J.A.K., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1653–62. DOI: 10.1056/NEJMRA1813013.
15. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019; 133(15): 1644–51. DOI: 10.1182/BLOOD-2018-11-884700.
16. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-04-636431.
17. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18578–83. DOI: 10.1073/PNAS.1411979112.
18. Muia J., Zhu J., Gupta G., et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(52): 18584–9. DOI: 10.1073/PNAS.1413282112.

19. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(11): 2063–75. DOI: 10.1111/JTH.13149.
20. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 120(2): 440–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-01-403113.
21. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е. и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? Гематология и трансфузиология. 2022; 67(1): 42–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/AJH.25964.
23. Amorosi, E.L., Ultmann, J.E. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 cases and Review of the Literature. *Medicine.* 1966; 45: 139–59.
24. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 834–9. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
25. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 530–8. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530.
26. Borogovac A., George J.N. Stroke and myocardial infarction in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: similarities to sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3973–6. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2019000959.
27. 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.
28. Karsenty C.L., Kirk S.E., Helber H.L., et al. Molecular Diagnosis Is Vital to the Accurate Classification and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Immunol.* 2022; 13:836960. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.836960.
29. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2019; 104(10): 1916–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.225896.
30. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е. и др. Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу — Шутьмана). Терапевтический архив. 2021; 93(7): 826–9. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914.
31. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo — Mag Eur Med Oncol.* 2018; 11(3): 220–6. DOI: 10.1007/S12254-018-0429-6/TABLES/2.
32. Zheng X.L. Structure–function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(SUPPL.1): 11–23. DOI: 10.1111/JTH.12221.
33. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2486–95. DOI: 10.1111/JTH.15006.
34. Search for recombinant ADAMTS13 for congenital TTP treatment. [Clinicaltrials.gov]; 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Recombinant%20ADAMTS13&cond=congenital%20Thrombotic%20Thrombocytopenic%20Purpura>
35. Scully M., Knöbl P., Kentouche K., et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(19): 2055–63. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-06-788026.
36. Asmis L.M., Serra A., Krafft A., et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2022; 387(25): 2356–61. DOI: 10.1056/NEJMOA221113/SUPPL_FILE/NEJMOA221113_DISCLOSURES.PDF.
19. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(11): 2063–75. DOI: 10.1111/JTH.13149.
20. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 120(2): 440–8. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-01-403113.
21. Galstyan G.M., Shmakov R.G., Klebanova E.E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2022; 67(1): 42–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/AJH.25964.
23. Amorosi, E.L., Ultmann, J.E. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 cases and Review of the Literature. *Medicine.* 1966; 45: 139–59.
24. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 834–9. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
25. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 530–8. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530.
26. Borogovac A., George J.N. Stroke and myocardial infarction in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: similarities to sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3973–6. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2019000959.
27. 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.
28. Karsenty C.L., Kirk S.E., Helber H.L., et al. Molecular Diagnosis Is Vital to the Accurate Classification and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Immunol.* 2022; 13: 836960. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.836960.
29. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2019; 104(10): 1916–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.225896.
30. Galstyan G.M., Maschan A.A., Klebanova E.E., Kalinina I.I. Treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021; 93(7): 826–9 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914.
31. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo — Mag Eur Med Oncol.* 2018; 11(3): 220–6. DOI: 10.1007/S12254-018-0429-6/TABLES/2.
32. Zheng X.L. Structure–function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(SUPPL.1): 11–23. DOI: 10.1111/JTH.12221.
33. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2486–95. DOI: 10.1111/JTH.15006.
34. Search for recombinant ADAMTS13 for congenital TTP treatment. [Clinicaltrials.gov]; 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Recombinant%20ADAMTS13&cond=congenital%20Thrombotic%20Thrombocytopenic%20Purpura>
35. Scully M., Knöbl P., Kentouche K., et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(19): 2055–63. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-06-788026.
36. Asmis L.M., Serra A., Krafft A., et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2022; 387(25): 2356–61. DOI: 10.1056/NEJMOA221113/SUPPL_FILE/NEJMOA221113_DISCLOSURES.PDF.

Информация об авторах

Шутова Александра Дмитриевна*, гематолог отделения трансплантации гемопоэтических клеток № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexandra.shutova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

Калинина Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: burbir@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Сунцова Елена Викторовна, научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

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: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Сметанина Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Information about the authors

Alexandra D. Shutova*, Hematologist, Department of Haematopoietic stem cell transplantation No. 2, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexandra.shutova@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

Irina I. Kalinina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: burbir@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Elena V. Suntsova, Researcher, Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Elena V. Raikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

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

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Alexei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the RAS, Deputy Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 19.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

*** Corresponding author**

Received 19 Nov 2023

Accepted 20 Dec 2023