

КАК Я ЛЕЧУ ТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКУЮ ПУРПУРУ

Галстян Г.М.*, Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем.

Цель настоящего сообщения — на примере клинического наблюдения представить тактику диагностики и лечения приобретенной ТТП.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение больного 32 лет, у которого ТТП манифестировала анемией, тромбоцитопенией, ишемическим инсультом. Больной получил успешное лечение плазмообменом, преднизолоном, каплализумабом, ритуксимабом. Разбираются схема диагностики, тактика назначения и отмены тех или иных препаратов.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, каплализумаб, ритуксимаб, глюкокортикостероиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. Как я лечу тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):128–137. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-128-137>

HOW I TREAT THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Galstyan G.M.*, Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu.

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

ABSTRACT

Introduction. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease manifested by non-immune thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and organ and system dysfunction.

Aim: to present the scheme of treatment of a patient with TTP.

Main findings. The case report of a 32-years-old patient, in whom TTP manifested with anemia, thrombocytopenia, and ischemic stroke, is presented. The patient was successfully treated with plasma exchange, prednisolone, caplacizumab, rituximab. Diagnostic errors, logic of prescription and cancellation of these or those drugs are discussed.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, caplacizumab, rituximab, glucocorticosteroids

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

Financial Disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu. How i treat thrombotic thrombocytopenic purpura. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):128–137 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-128-137>

Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем вследствие тромбирования мелких артерий. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда. Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 менее 10 %. Различают врожденную и приобретенную (иммуноопосредованную) ТТП [1]. При врожденной ТТП (синдром Апшоу — Шульмана) в результате мутации гена, кодирующего синтез ADAMTS13, нарушается либо секреция этого фермента, либо его функция [2]. При иммуноопосредованной ТТП происходит выработка аутоантител, ингибирующих активность фермента. До 95 % случаев ТТП относятся к приобретенной форме [3].

Обострение ТТП — это всегда urgentное, угрожающее жизни состояние. До применения патогенетического лечения ТТП являлась фатальным заболеванием, смертность при котором достигала 90 % [4].

Однако и с применением патогенетической терапии обострение ТТП остается угрожающим жизни заболеванием. По данным японских исследователей, среди госпитализированных больных ТТП в переводе в отделение реанимации нуждались 40 %, в инфузии катехоламинов — 34 %, в проведении искусственной вентиляции легких — 30 %, внутрибольничная смертность достигла 32 % [5]. Как же лечить ту или иную форму ТТП? Какие для этого следует применить препараты, методы лечения?

Цель настоящего сообщения — на примере клинического наблюдения представить тактику диагностики и лечения приобретенной ТТП.

Клиническое наблюдение

Больной Л. 32 лет 23.02.2021 поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы г. Москвы в связи с впервые остро развившейся моторной афазией. При поступлении уровень сознания — оглушение, был дезориентирован в пространстве и во времени, при обследовании выявлялась моторная афазия, нистагм отсутствовал, глазные щели были одинаковые, движение глазных яблок не изменено, лицо симметричное, мы-

шечная сила с обеих сторон не изменена, сухожильные рефлексы конечностей живые. В общем анализе крови: лейкоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 65 г/л, тромбоциты $18 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 47,4 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 662 ед/л (норма — менее 248 ед/л). Прямая проба Кумбса — отрицательная. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время 29,7 сек, международное нормализованное отношение 1,41, фибриноген 2,66 г/л.

По данным электроэнцефалографии выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности, полиморфная медленная активность с преобладанием в передних отделах, больше слева. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга изменений не обнаружено. Проводили дифференциальный диагноз между системной красной волчанкой, узелковым периартериитом, ТТП. Была направлена плазма для исследования активности ADAMTS13, после чего, не дожидаясь результатов исследования, назначены метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно, проведена однократно процедура терапевтического плазмообмена (ТПО) в объеме 2000 мл. На следующий день был получен результат исследования активности ADAMTS13, которая составила 0%, выявлен ингибитор к ADAMTS13 в титре 2,5 единицы Бетесды. Для дальнейшего лечения больной был переведен в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Комментарий авторов. Неврологические нарушения являются одними из наиболее частых клинических проявлений ТТП, в дебюте заболевания их выявляют у 77,5% больных [6]. Сочетание тромбоцитопении и признаков острого нарушения мозгового кровообращения в первую очередь требует исключения внутричерепного кровоизлияния, что и было сделано с помощью КТ головного мозга. В то же время для ТТП более характерно нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, поэтому помимо КТ необходимо было выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, чувствительность которой в диагностике ишемического инсульта почти в 3 раза выше, чем КТ [7]. Учитывая признаки неиммунного гемолиза, о чем свидетельствуют анемия, повышение активности ЛДГ, отрицательная прямая проба Кумбса в сочетании с выраженной тромбоцитопенией, которые сочетались с неврологической симптоматикой, был заподозрен диагноз ТТП. Для диагностики механического гемолиза также полезно было исследовать процентное содержание шистоцитов в периферической крови. Подтвердить гемолиз могла бы и сниженная концентрация гаптоглобина в крови (менее 0,25 г/л), что также не было сделано. Диагноз ТТП был подтвержден выявлением низкой активности ADAMTS13. Важно, что сразу после выявления низкой активности ADAMTS13 было выполнено исследование

на наличие ингибитора ADAMTS13, что подтвердило приобретенную иммунную форму заболевания. Верным было решение взять плазму для исследования на активность ADAMTS13 до начала ТПО. Однако в ряде случаев подозрение на ТТП возникает у врачей лишь после уже начатой трансфузии плазмы или проведенного плазмообмена. Можно ли в этих ситуациях брать кровь для исследования активности ADAMTS13? Да, имеет смысл, поскольку даже после начала лечения ТПО активность ADAMTS13 в плазме менее 10% сохраняется у 88% больных после первой процедуры ТПО, у 83% — после второй процедуры и у 78% — после третьей процедуры [8]. Верным решением было назначение глюкокортикоидов и ТПО еще до получения результатов исследования активности ADAMTS13, на выполнение которого, как правило, требуется несколько дней. Именно ожиданием результата анализа на ADAMTS13 до начала лечения объясняется высокая смертность в российской популяции больных ТТП, составившая 22%: у большинства умерших больных так и не было начато лечение ТТП, поскольку врачи ожидали результатов исследования активности фермента [9].

При поступлении в ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больной был в сопоре, недоступен контакту, по шкале комы Глазго — 9 баллов, по RASS — 0 баллов. Общемозговой, очаговой неврологической симптоматики не было, определялись положительные менингеальные симптомы. Кожные покровы были бледно-розовые, имелись мелкие петехиальные высыпания и экхимозы в местах механического воздействия на конечностях, животе, спине. Температура тела 38,2 °С. Дыхание было самостоятельное, через естественные дыхательные пути, насыщение гемоглобина кислородом, по данным пульсоксиметрии, составляло 98%. При аускультации дыхание проводилось билатерально, симметрично, хрипов не было. АД 130/60 мм рт. ст. Мочеотделение — по уретральному катетеру. В лабораторных данных: гемоглобин 56 г/л, эритроциты $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$, шистоциты 0,4%, тромбоциты $1,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $24,8 \times 10^9/\text{л}$, общий билирубин 42 мкмоль/л (прямой билирубин 14, непрямой билирубин 28 мкмоль/л), гаптоглобин — 0,006 г/л (норма 0,3–2,0 г/л), свободный гемоглобин 0,4 г/л (норма 0–0,07 г/л), креатинин 100 мкмоль/л, мочевины 11,6 ммоль/л, общий белок 63 г/л, креатинфосфокиназа (КФК) 521 ед/л (норма 21–180 ед/л), КФК-МБ 32 ед/л (норма 0–24 ед/л), тропонин I 0,35 пг/мл (норма 0–19,8 пг/мл), С-реактивный белок 0,6 мг/л, активность ЛДГ 1341 ед/л (норма — менее 248 ед/л), отрицательная прямая проба Кумбса. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время 27 сек, протромбин по Квику 66,7%, тромбиновое время 19 сек, фибриноген 1,96 г/л. На ЭКГ — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 72 в мин, без признаков очагового поражения. При эхокардио-

графии выявлены признаки перегрузки всех отделов сердца, умеренная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов, клапана легочной артерии, увеличение диаметра нижней полой вены. Очагового нарушения сократимости миокарда не обнаружено. При эзофагогастродуоденоскопии — геморрагический гастрит. Выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, при которой выявлен очаг острого ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1).

Комментарий авторов. Проведенное обследование позволило не только подтвердить диагноз ТТП, но и выявить не обнаруженные ранее поражения. При МРТ найден ишемический очаг в головном мозге, не выявленный при КТ. При выполнении МРТ ишемические очаги выявляют в дебюте заболевания у 47,5% больных ТТП, причем у пятой части из них могут отсутствовать неврологические симптомы [6], поэтому МРТ-исследование следует обязательно выполнять всем больным с впервые выявленной ТТП или с обострением заболевания. Не менее важным является и обнаруженное повышение концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонина, КФК-МВ), при этом на ЭКГ, при ультразвуковом исследовании сердца не было очагового поражения миокарда. Повышение концентрации тропонина в крови выявляют у 33–68% больных ТТП [10–12], при этом у 59% больных с повышенным содержанием тропонина в крови нет клинических и инструментальных признаков поражения сердца. Повышение концентрации тропонина в крови ассоциируется с плохим прогнозом: отношение рисков летального исхода повышается в 2,8 раза (95% доверительный интервал 1,13–7,22, $p = 0,024$) [11]. Поэтому исследование концентрации тропонина в крови должно быть обязательным у всех больных ТТП. Сочетание поражений головного мозга и миокарда у больных ТТП не является случайным, поскольку именно в этих органах имеется высокое напряжение сдвига тока крови, необходимое для изменения молекулы ADAMTS13 из закрытой в открытую конфигурацию, что приводит к открытию доменов, на которые действуют ингибиторные антитела.

Диагноз неиммунной микроангиопатической (механической) гемолитической анемии был подтвержден выявлением анемии, отрицательной прямой пробой Кумбса, повышенной концентрацией свободного гемоглобина плазмы крови, непрямого билирубина, активности ЛДГ. Многие придают большое диагностическое значение обнаружению шистоцитов при ТТП, которые образуются вследствие механического разрушения эритроцитов. Однако точного диагностического порога для количества шистоцитоза не установлено, тем более что возникают большие различия при подсчете количества шистоцитов разными морфологами [13]. Более того, в ряде случаев при дебюте ТТП вообще могут не обнаруживаться шистоциты в крови [14].

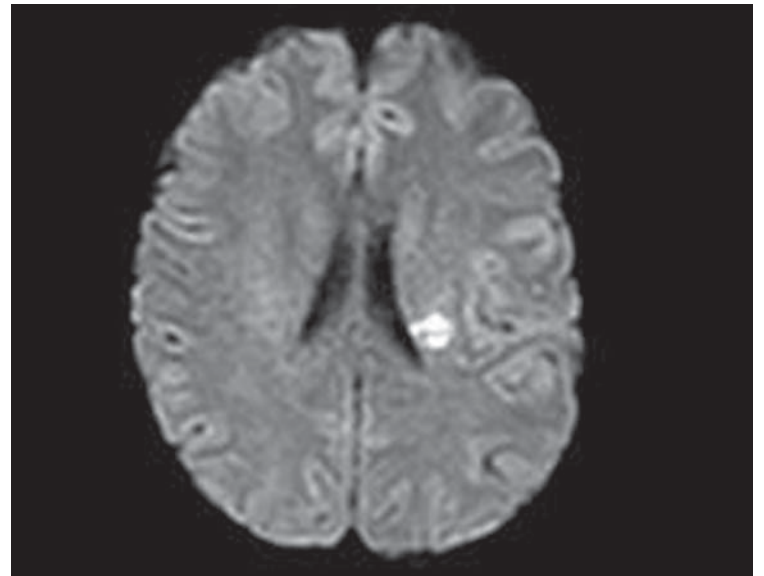


Рисунок 1. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: признаки острого ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии
Figure 1. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement: signs of acute ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery

Гистологическое исследование костного мозга выявило достаточное количество мегакариоцитов, что свидетельствует о том, что тромбоцитопения была обусловлена не нарушением тромбоцитопоеза, а потреблением тромбоцитов с образованием их агрегатов. Выполнение трепанобиопсии, как и пункции костного мозга, не является необходимым методом обследования для установления диагноза ТТП. Однако среди 30 обследованных больных с подтвержденным диагнозом ТТП, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при исследовании костного мозга в 2 случаях был выявлен дебют хронического лимфолейкоза, в 1 случае — «тлеющая» множественная миелома, в 1 случае — сочетание иммунной тромбоцитопении и ТТП (последнее наблюдение было описано ранее [9]). Согласно данным регистра Оклахомы [15], у 10 из 351 больного с подтвержденным диагнозом ТТП при последующем обследовании были впервые выявлены онкологические заболевания, причем у 6 из них диагноз был установлен при гистологическом исследовании костного мозга (анемия с избытком бластных клеток, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, метастазы опухолей в костный мозг и др.). Поэтому, учитывая возможный вторичный характер ТТП, всем больным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполняется онкологический поиск, в том числе гистологическое исследование костного мозга.

После поступления в ОРИТ, учитывая тяжесть состояния, инициирован массивный ТПО (за первые сутки выполнены две процедуры по 4000 мл каждая), в дальнейшем — ежедневно по 4000 мл/сут. Были начаты терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут вну-

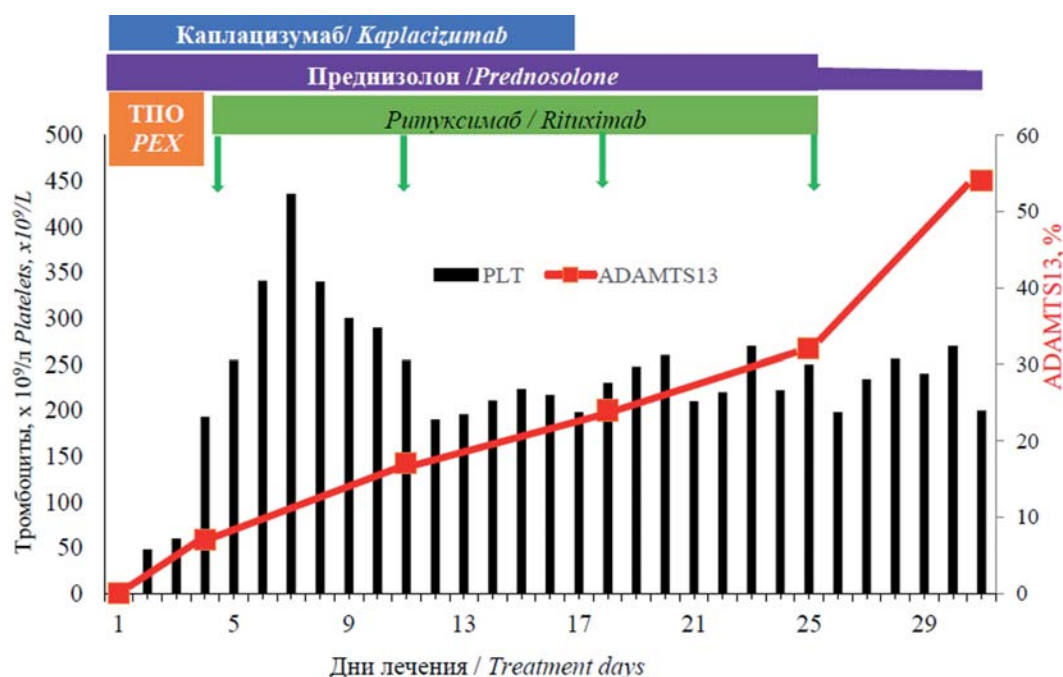


Рисунок 2. Изменения количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 при лечении больного ТТП
Figure 2. Changes of platelet count and ADAMTS13 activity during the treatment of patient with TTP

тривенно и терапия каплацизумабом (10 мг в/в до начала первого ТПО, затем 10 мг подкожно ежедневно). Каплацизумаб был предоставлен бесплатно в рамках программы раннего доступа компании «Санофи». Компания «Санофи» не принимала участия в разработке, сборе, анализе, интерпретации или представлении данных, но ей была предоставлена возможность ознакомиться с публикацией до ее представления. Решение о публикации было принято авторами. Несмотря на выраженную тромбоцитопению ($1 \times 10^9/\text{л}$), от трансфузии концентрата тромбоцитов было решено воздержаться. Уже на вторые сутки сознание восстановилось до степени легкого оглушения, на третьи сутки — до ясного, начало увеличиваться количество тромбоцитов (рис. 2).

На третьи сутки лечения, после повышения количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, к терапии были добавлены эноксапарин 40 мг/сут подкожно и ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут). Трансфузии эритроцитов не проводили. Процедуры плазмообмена в объеме 4000 мл/сут. выполняли еще трое суток. После повышения количества тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ на 4-е сутки ТПО прекратили и начали введение ритуксимаба в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ раз в неделю, всего 4 инфузии. Первая инфузия была выполнена в ОРИТ, остальные — в отделении гематологии.

Комментарий авторов. Несмотря на выраженную тромбоцитопению, как видно из представленного наблюдения, не была выполнена трансфузия концентратов тромбоцитов. У больных ТТП переливание концентратов тромбоцитов может привести к ухудшению течения заболевания и увеличивает частоту

рецидивов, поэтому тромбоциты переливают лишь в случае угрожающего жизни геморрагического синдрома либо перед выполнением инвазивных процедур [16]. Неправильным было бы и назначение гепарина при выявлении ишемического очага в головном мозге. К сожалению, это является частой ошибкой в реальной клинической практике. В сочетании с тромбоцитопенией это может привести к геморрагическому пропитыванию ишемического очага, геморрагическому инсульту. Причиной развития ишемического инсульта при ТТП является не гиперкоагуляция, а повышенная агрегация тромбоцитов вследствие взаимодействия с мультимерами фактора фон Виллебранда. Терапия низкомолекулярным гепарином и ацетилсалициловой кислотой показана только после увеличения количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ и имеет своей целью профилактику возможных тромботических осложнений. ТПО является основным методом лечения ТТП: он позволяет удалить продукты гемолиза, снизить титр ингибитора ADAMTS13, восстановить дефицит ADAMTS13 [17]. Только трансфузии плазмы малоэффективны. Лечение ТТП с помощью ТПО по сравнению с трансфузиями плазмы позволяет чаще достичь ремиссии ТТП (80% против 52%) и почти в 2 раза уменьшает летальность (22% против 37%, $p = 0,036$) [18]. Минимальный эффективный объем замещаемой плазмы должен составлять не менее 1,5 объема циркулирующей крови [18], а при тяжелых случаях — значительно больше. Показанием к прекращению выполнения ТПО может служить увеличение количества тромбоцитов крови более $150 \times 10^9/\text{л}$ [19]. В настоящем наблюдении в первые дни замещали до 8000 мл плазмы в сутки.

Однако только ТПО не позволяет в большинстве случаев достичь ремиссии при иммунной форме ТТП, поэтому в дополнение к нему для подавления продукции антител к ADAMTS13 назначаются глюкокортикоиды [20, 21]. Обычно используется доза 1 мг/кг массы тела больного в пересчете на преднизолон, однако при тяжелом течении может быть проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1000 мг/сут. 3 суток) [22–24]. В настоящем клиническом наблюдении быстрому увеличению количества тромбоцитов способствовало назначение каплациумаба. Каплациумаб является гуманизированным двухвалентным моноклональным антителом, которое состоит из двух идентичных гуманизированных структурных блоков (RMP12A2hum1), генетически связанных трехаланиновым линкером, нацеленных на A1-домен фактора Виллебранда и ингибирующих взаимодействие между фактором фон Виллебранда и тромбоцитами. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена эффективность и безопасность каплациумаба у взрослых больных ТТП [25]. Применение каплациумаба позволило в 1,8 раза сократить время увеличения количества тромбоцитов (медиана 5 дней против 12 дней) [26]. В группе терапии каплациумабом не было летальных исходов, в то время как в группе плацебо было 3 летальных исхода [25]. Каплациумаб в России в настоящее время доступен только по программе раннего доступа.

Каплациумаб — это препарат «экстренной помощи», он позволяет очень быстро купировать острые проявления ТТП. В то же время, хотя терапия каплациумабом патогенетически оправдана, она не приводит к излечению от ТТП и не позволяет достичь полной ремиссии, поскольку не влияет на активность ADAMTS13. Поэтому даже при достижении нормального количества тромбоцитов крови при отмене каплациумаба в условиях сохраняющейся низкой активности ADAMTS13 произойдет рецидив заболевания. Прекратить терапию каплациумабом можно, только если активность ADAMTS13 превысит 20 %.

Достичь ремиссии ТТП можно и без применения каплациумаба с помощью ТПО и глюкокортикоидов, но риск осложнений при этом будет значительно больше. Можно ли заменить чем-то терапию каплациумабом? Имеются сообщения о применении N-ацетилцистеина для лечения острой атаки ТТП. N-ацетилцистеин (АЦЦ) — препарат, который обычно используется в качестве муколитика или для лечения токсичности ацетаминофена (парацетамола). АЦЦ уменьшает вязкость слизи за счет уменьшения дисульфидных связей между муцинами. J. Chen и соавт. [27] показали, что благодаря структурному сходству между муцином и фактором фон Виллебранда АЦЦ способен разрушать сверхкрупные мультимеры vWF путем нарушения дисульфидных связей в плазме крови. Имеются сообщения об успешном применении АЦЦ для лечения

рефрактерных форм ТТП в дозе 150 мг/кг каждые 17 ч [28] либо по 75 мг/кг 2 раз в сутки [29]. Наш опыт применения АЦЦ у 2 больных с тяжелой формой ТТП также свидетельствует о его эффективности.

В отделении гематологии больному продолжили введение ритуксимаба. Ежедневно проводили определение активности ADAMTS13 в плазме крови. Спустя неделю после второго введения ритуксимаба плазменная активность ADAMTS13 составила 24 %, после чего каплациумаб был отменен и продолжена терапия только преднизолоном и ритуксимабом.

Комментарий авторов. На основании клинической картины при лечении ТТП выделяют такие понятия, как «клинический ответ», под которым понимают увеличение количества тромбоцитов $> 150 \times 10^9/\text{л}$ и уменьшение активности ЛДГ менее чем в 1,5 раза от верхней границы нормы после прекращения плазмообменов. Этот эффект был достигнут у настоящего больного уже в течение первых 4 суток. Выделяют также «клиническую ремиссию», под которой понимают клинический ответ, сохраняющийся после прекращения лечения плазмообменами более 30 дней [1]. Однако говорить о клинической ремиссии в данном клиническом наблюдении не приходится, поскольку, с одной стороны, прошло недостаточно времени, с другой стороны, клинический ответ был достигнут в результате терапии каплациумабом, отмена которого привела бы к рецидиву ТТП. В 2021 г. на консенсусном совещании Международной рабочей группы по тромботической тромбоцитопенической пурпуре были приняты определения частичной ремиссии по активности ADAMTS13, т.е. состоянии, при котором плазменная активность ADAMTS13 $\geq 20\%$. Выделение частичной ремиссии по активности ADAMTS13 обусловлено тем, что такой активности фермента достаточно для предотвращения рецидива ТТП [30, 31]. В Немецком постмаркетинговом исследовании не было ни одного случая рецидива ТТП, если каплациумаб прекращали при активности ADAMTS13 более 10% [32]. Именно поэтому при достижении активности ADAMTS13 24 %, в настоящем наблюдении был отменен каплациумаб.

Спустя неделю после четвертого введения ритуксимаба активность ADAMTS13 составила 54 %, т.е. была достигнута полная ремиссия по активности ADAMTS13 [33]. Больной был выписан из стационара, начато постепенное уменьшение дозы преднизолона вплоть до полной отмены в течение месяца. Ему ежедневно исследовали общий анализ крови, раз в месяц мониторировали плазменную активность ADAMTS13.

Комментарий авторов. Клиническая ремиссия ТТП не всегда соответствует нормальной активности ADAMTS13. Согласно данным госпиталя Джонса

Хопкинса (Балтимор), 52 больных ТТП спустя 3 месяца после перенесенного первого эпизода заболевания активность ADAMTS13 от 10 до 39% выявлялась у 25%, а активность менее 10% была у 7,7%, при этом снижение активности ADAMTS13 ассоциировалось с риском развития ишемического инсульта у больных, перенесших ТТП [34].

Обсуждение

В патогенетическом лечении ТТП можно условно выделить два важных этапа: «спринт-терапию», позволяющую быстро достичь клинического улучшения, не позволяющей умереть больному, к которой можно отнести ТПО, назначение глюкокортикоидов, каплациумаба, а также более длительную «стайер-терапию», позволяющую достичь не только клинической ремиссии, но и ремиссии по активности ADAMTS13, предотвратить рецидивы. Терапия ритуксимабом является одним из важнейших этапов лечения. Ритуксимаб, анти-CD20 моноклональное антитело, вызывая деплецию В-лимфоцитов, уменьшает продукцию антител к ADAMTS13 [35]. После введения ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в периферической крови через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме не ранее чем через 2 недели [36]. После каждого ТПО концентрация ритуксимаба в крови уменьшается на 65% [37]. Чтобы сохранить его эффективность, некоторые авторы увеличивают либо кратность введения, либо дозу ритуксимаба [24, 26, 37], а ТПО начинают не раньше чем через 4 ч после окончания инфузии ритуксимаба [22]. Именно поэтому можно не спешить с назначением ритуксимаба в остром периоде, особенно когда проводится лечение ТПО. Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы заболевания, это

препарат для достижения ремиссии, его эффект наступает отсроченно, он предназначен для сохранения ремиссии и предотвращения рецидивов заболевания [22, 35, 36, 38, 39].

При этом возникает вопрос дозы препарата и длительности его применения. Стандартный режим назначения ритуксимаба составляет 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель. Однако возможно назначение его и в меньших дозах — 100 или 200 мг/сут, и при этом так же функция В-лимфоцитов будет подавлена, а частота достижения ремиссии не отличалась от таковой в стандартных дозах. Однако частота рецидивов при использовании ритуксимаба в малых дозах почти в 2 раза выше, чем при назначении в стандартной дозе (0,39 против 0,17, $p = 0,039$). Более того, только у 79% больных ТТП после 4 введений ритуксимаба достигалась полная ремиссия, у 12,5% больных потребовалось от 6 до 8 введений ритуксимаба для достижения полной ремиссии [40]. Поэтому регулярный мониторинг активности ADAMTS13 в плазме крови является необходимым условием лечения и последующего наблюдения. После проведенного лечения больные должны быть отнесены к категории иммунокомпрометированных, и в течение года у них возможны тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония), потому наблюдаться и лечиться эти больные должны в стационаре, врачи которого имеют опыт и оснащение для лечения иммунокомпрометированных больных.

Таким образом, ТТП представляет собой редкое заболевание, при котором возникают угрожающие жизни осложнения. Однако применение современных схем лечения позволяет не только купировать острую атаку ТТП, но и добиться полной ремиссии и даже полного выздоровления у большинства больных.

Литература

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;02(01):e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. 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.
4. Amorosi E.L., Ullman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966;45(3):139–59.
5. 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.

References

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;02(01):e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. 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.
4. Amorosi E.L., Ullman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966;45(3):139–59.
5. 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.

6. 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. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
7. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine*. 2019;98(30):e16360. DOI: 10.1097/md.00000000000016360.
8. Matsumoto M., Fujimura Y., Wada H., et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017;106(1):3–15. DOI: 10.1007/S12185-017-2264-7.
9. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334.
10. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656.
11. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the french thrombotic microangiopathies reference center. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293–302. DOI: 10.1111/jth.12790.
12. Wahla A.S., Ruiz J., Nouredine N., et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *European journal of haematology*. 2008;81(4):311–6. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2008.01112.X.
13. Moiseev I.S., Rzepecki P., Bogardt J., et al. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(7):1022-1028. DOI: 10.1038/s41409-018-0374-3.
14. Yu K., Yan M. A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Pathognomonic Schistocytes.pdf. *Clin Pract*. 2021;11:223–7. DOI: 10.3390/clinpract11020033.
15. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R., et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12(1):11–9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
16. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *American journal of hematology*. 2015;90(6):E127–9. DOI: 10.1002/AJH.23997.
17. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis*. 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027.
18. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):81. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
19. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*. 2018;11(3):220–6. DOI: 10.1007/s12254-018-0429-6.
20. Bell W.R., Ness P.M., Kickler T.S., et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398–403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605.
21. Toyoshige M., Zaitzu Y., Okafuji K., et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol*. 1992;41(1):69. DOI: 10.1002/ajh.2830410119.
6. 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.
7. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine*. 2019;98(30):e16360. DOI: 10.1097/md.00000000000016360.
8. Matsumoto M., Fujimura Y., Wada H., et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017;106(1):3–15. DOI: 10.1007/S12185-017-2264-7.
9. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura — diagnostic difficulties and errors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023;68(3):317–334 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334.
10. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656.
11. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293–302. DOI: 10.1111/jth.12790.
12. Wahla A.S., Ruiz J., Nouredine N., et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *European journal of haematology*. 2008;81(4):311–6. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2008.01112.X.
13. Moiseev I.S., Rzepecki P., Bogardt J., et al. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2018; DOI: 10.1038/s41409-018-0374-3.
14. Yu K., Yan M. A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Pathognomonic Schistocytes.pdf. *Clin Pract*. 2021;11:223–7. DOI: 10.3390/clinpract11020033.
15. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R., et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12(1):11–9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
16. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *American journal of hematology*. 2015;90(6):E127–9. DOI: 10.1002/AJH.23997.
17. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis*. 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027.
18. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):81. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
19. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*. 2018;11(3):220–6. DOI: 10.1007/s12254-018-0429-6.
20. Bell W.R., Ness P.M., Kickler T.S., et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398–403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605.
21. Toyoshige M., Zaitzu Y., Okafuji K., et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol*. 1992;41(1):69. DOI: 10.1002/ajh.2830410119.

22. 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.
23. Rojnuckarin P., Watanaboonyongcharoen P., Akkawat B., et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148–50. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
24. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E., et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518–39. DOI: 10.1007/s00134-019-05736-5.
25. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335–46. DOI: 10.1056/nejmoa1806311.
26. Coppo P., Bubenheim M., Azoulay E., et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733–42. DOI: 10.1182/blood.2020008021.
27. Chen J., Rehemian A., Gushiken F.C., et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593–603. DOI: 10.1172/JCI41062.
28. Li G.W., Rambally S., Kamboj J., et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N -acetylcysteine: a case report. *Transfusion.* 2014;54(5):1221–4. DOI: 10.1111/trf.12440.
29. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D., et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678–83. DOI: 10.1007/s11239-015-1259-6.
30. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26–37. DOI: 10.1002/RTH2.12160.
31. Mazepa M., Masias C., Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood.* 2019;134(5):415–20.
32. Volker L.A., Kaufeld J., Miesbach W., et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093–101. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001987.
33. 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.
34. Upreti H., Kasmani J., Dane K., et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037–45. DOI: 10.1182/blood.2019001056.
35. George J.N., Woodson R.D., Kiss J.E., et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49–56. DOI: 10.1002/jca.20091.
36. Chen H., Fu A., Wang J., et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253–60. DOI: 10.1177/0300060517695646.
37. McDonald V., Manns K., Mackie I.J., et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x.
38. Sadler J.E.E. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181–8. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
22. 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.
23. Rojnuckarin P., Watanaboonyongcharoen P., Akkawat B., et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148–50. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
24. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E., et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518–39. DOI: 10.1007/s00134-019-05736-5.
25. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335–46. DOI: 10.1056/nejmoa1806311.
26. Coppo P., Bubenheim M., Azoulay E., et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733–42. DOI: 10.1182/blood.2020008021.
27. Chen J., Rehemian A., Gushiken F.C., et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593–603. DOI: 10.1172/JCI41062.
28. Li G.W., Rambally S., Kamboj J., et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N -acetylcysteine: a case report. *Transfusion.* 2014;54(5):1221–4. DOI: 10.1111/trf.12440.
29. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D., et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678–83. DOI: 10.1007/s11239-015-1259-6.
30. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26–37. DOI: 10.1002/RTH2.12160.
31. Mazepa M., Masias C., Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood.* 2019;134(5):415–20.
32. Volker L.A., Kaufeld J., Miesbach W., et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093–101. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001987.
33. 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.
34. Upreti H., Kasmani J., Dane K., et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037–45. DOI: 10.1182/blood.2019001056.
35. George J.N., Woodson R.D., Kiss J.E., et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49–56. DOI: 10.1002/jca.20091.
36. Chen H., Fu A., Wang J., et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253–60. DOI: 10.1177/0300060517695646.
37. McDonald V., Manns K., Mackie I.J., et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x.
38. Sadler J.E.E. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181–8. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.

39. Westwood J.P., Thomas M., Alwan F., et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008268.
40. Galstyan G.M., Klebanova E., Mamleeva S., et al. Tailored Treatment of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2024;18–21. DOI: 10.1055/s-0044-1791780.

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>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 11.01.2025

Принята к печати: 14.02.2025

39. Westwood J.P., Thomas M., Alwan F., et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008268.
40. Galstyan G.M., Klebanova E., Mamleeva S., et al. Tailored Treatment of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2024;18–21. DOI: 10.1055/s-0044-1791780.

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>

* Corresponding author

Received 11 Jan 2025

Accepted 14 Feb 2025