

ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ВЗРОСЛЫХ: ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Галстян Г.М.^{1*}, Клебанова Е.Е.¹, Познякова Ю.М.¹, Пшеничникова О.С.¹, Мамлеева С.Ю.¹, Пурло Н.В.¹, Ипатова Н.Г.², Сурин В.Л.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, 426039, г. Ижевск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП) — редкая тромботическая микроангиопатия, причиной которой является мутация гена *ADAMTS13*, в результате чего возникает дефицит фермента *ADAMTS13*. Может манифестировать как в детском, так и во взрослом возрасте.

Цель — анализ проявлений и течения вТТП у взрослых больных.

Материалы и методы. У всех больных с подозрением на тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) исследовали концентрации гемоглобина и тромбоцитов крови, прямую пробу Кумбса, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и *ADAMTS13*, ингибитор *ADAMTS13*. При активности *ADAMTS13* < 10 % и отсутствии ингибитора *ADAMTS13* исследовали концентрацию антигена *ADAMTS13*, мутации гена *ADAMTS13*. Диагноз вТТП устанавливали при отсутствии ингибитора *ADAMTS13* и обнаружении мутаций гена *ADAMTS13*.

Результаты. Среди 115 взрослых больных ТТП, у 11 (9,5 %) человек (10 женщин и 1 мужчина) была диагностирована вТТП. У всех больных выявлены мутации гена *ADAMTS13*. Манифестация заболевания — в возрасте от 20 до 33 лет (медиана 22 года). У 9 из 10 женщин дебют заболевания был ассоциирован с беременностью. При манифестации ТТП у всех была тромбоцитопения ((4–31)×10⁹/л, медиана 14×10⁹/л), анемия (гемоглобин 67 г/л), повышение активности ЛДГ (медиана 1300 Ед/л), низкая активность *ADAMTS13* (медиана 2 %), низкая концентрация антигена *ADAMTS13* (медиана 0,008 МЕ/мл). Неврологическая симптоматика была у 5 (45 %) из 11 больных, у 2 из 11 больных развилась хроническая почечная недостаточность. При достижении клинической ремиссии самочувствие всех больных было удовлетворительным, гемоглобин, тромбоциты крови, активность ЛДГ были в пределах нормы, однако сохранялась низкая активность *ADAMTS13* (0–18 %, медиана 7,5 %). Лечение при обострении — трансфузии плазмы, у 8 больных выполняли плазмообмены. Профилактически большинство больных получали плазму в дозе 15 мл/кг каждые 3–4 недели. У 2 больных начато лечение рекомбинантным *ADAMTS13* (r*ADAMTS13*) в дозе 40 МЕ/кг внутривенно раз в 2 недели. Терапию переносят удовлетворительно, отмечается прирост тромбоцитов крови после введения препарата.

Заключение. вТТП может манифестировать во взрослом возрасте. В состоянии ремиссии все больные вТТП нуждаются в наблюдении и профилактическом лечении.

Ключевые слова: врожденная, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, *ADAMTS13*, гены, мутация, плазма, r*ADAMTS13*, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без внешнего финансирования; препарат r*ADAMTS13* был получен по программе раннего доступа.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Познякова Ю.М., Пшеничникова О.С., Мамлеева С.Ю., Пурло Н.В., Ипатова Н.Г., Сурин В.Л. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых: проявления и лечение. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):498–510. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-498-510>

CONGENITAL THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS: MANIFESTATIONS AND TREATMENT

Galstyan G.M.^{1*}, Klebanova E.E.¹, Poznyakova Y.M.¹, Pshenichnikova O.S.¹, Mamleeva S.Yu.¹, Purlo N.V.¹, Ipatova N.G.², Surin V.L.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² First Republican Clinical Hospital. 426039, Izhevsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) is a rare thrombotic microangiopathy that occurs due to a congenital deficiency of the ADAMTS13 enzyme. It can manifest both in childhood and in adulthood.

Aim: to analyze the manifestations and course of cTTP in adult patients.

Materials and methods. Hemoglobin and platelet concentrations, a direct Coombs test, lactate dehydrogenase (LDH), ADAMTS13 activity, and ADAMTS13 inhibitor were studied in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). In patients with ADAMTS13 activity < 10% and the absence of an ADAMTS13 inhibitor, the concentration of the ADAMTS13 antigen and mutations of the ADAMTS13 gene were studied. cTTP was diagnosed in the absence of ADAMTS13 inhibitor and the detection of mutations in ADAMTS13 gene.

Results. cTTP was diagnosed in 11 (9.5 %) patients (10 women, 1 man) among 115 adult patients with TTP. Mutations of ADAMTS13 gene were detected in all patients. Disease onset occurred between the ages of 20 and 33 years 33 (median 22 years). In 9 out of 10 women, the onset of the disease was associated with pregnancy. During TTP manifestation all patients had thrombocytopenia ($(4-31) \times 10^9/L$, median $14 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobin 67 g/L), increased LDH activity (median 1300 U/L), low ADAMTS13 activity (median 2 %), and low ADAMTS13 antigen concentration (median 0.008 IU/ml). Neurological symptoms were present in 5 (45 %) of the 11 patients, and 2 of the 11 patients developed chronic renal failure. In clinical remission, all patients had normal ranges of hemoglobin, platelets and LDH activity, however ADAMTS13 activity remained low (0–18 %, median 7.5 %). Treatment during exacerbation included plasma transfusions; 8 patients underwent plasma exchange. Prophylactically, most patients received plasma at a dose of 15 mL/kg every 3–4 weeks. Three patients were treated with recombinant ADAMTS13 at a dose of 40 IU/kg intravenously once every 2 weeks. The therapy was well tolerated, and there was an increase of platelet level after drug administration.

Conclusion. cTTP can manifest in adulthood. In remission, cTTP patients need laboratory monitoring and preventive treatment.

Keywords: congenital, thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, genes, mutation, plasma, rADAMTS1, treatment

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

Financial disclosure: the study had no financial support; rADAMTS13 was obtained through the Early Access Program.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Poznyakova Y.M., Pshenichnikova O.S., Mamleeva S.Yu., Purlo N.V., Ipatova N.G., Surin V.L. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in adults: Manifestations and treatment. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):498–510 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-498-510>

Введение

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП), или синдром Алшоу — Шульмана, — это редкая тромботическая микроангиопатия, причиной которой является мутации гена *ADAMTS13*, в результате чего возникает дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Фермент ADAMTS13 отвечает за расщепление мультимеров фактора фон

Виллебранда, при его дефиците происходит кумуляция мультимеров, они связываются с тромбоцитами, возникает агрегация тромбоцитов и образование микротромбов, что приводит к закупорке мелких сосудов. Эритроциты, проходящие через эти микротромбы в сосудах, подвергаются механическому гемолизу. В результате развиваются тромбоцитопения

потребления, неиммунная микроангиопатическая анемия и полиорганная дисфункция [1]. Патогенез вТТП схож с таковым приобретенной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой (пТТП), хотя причины, вызывающие дефицит ADAMTS13 при этих заболеваниях, различны. При пТТП дефицит ADAMTS13 возникает вследствие выработки аутоантител к ADAMTS13, а при вТТП причиной низкой активности ADAMTS13 является мутация гена, отвечающего за выработку ADAMTS13.

В чем же сходство и различия в клинических проявлениях и лабораторных показателях между вТТП и пТТП? Сложность подобного анализа заключается в том, что тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) относится к орфанным заболеваниям. По данным Французского государственного регистра тромбоцитических микроангиопатий, распространенность ТТП составила 13 больных на 1 млн населения [2], в то время как в Канаде эта цифра — 14 больных на 1 млн населения, причем ежегодно выявляется всего 2–3 новых случая на 1 млн населения [3]. Еще реже выявляют вТТП, которая является не просто редким, а «ультраредким» заболеванием. Между тем факторы, провоцирующие манифестацию заболевания, его течение и клинические проявления, а также подходы к лечению больных вТТП и пТТП сильно разнятся. Более того, как правило, когда упоминается врожденная форма заболевания, у большинства врачей вТТП ассоциируется с детским возрастом, однако вТТП может манифестировать во взрослом возрасте. Нет информации о том, какова частота вТТП в Российской Федерации, какие мутации характерны для российской популяции больных.

Цель настоящей работы: анализ проявлений и течения вТТП у взрослых больных.

Материалы и методы

Проведен анализ обращений больных старше 18 лет, которые были консультированы и/или получили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2025 г. по поводу ТТП. У всех больных при возникновении картины тромбоцитической микроангиопатии [4] исследовали активность ADAMTS13 в плазме крови. При выявлении активности ADAMTS13 менее 10%, что подтверждало диагноз ТТП [5], больных обследовали на наличие ингибитора ADAMTS13, а также выполняли генетическое исследование для выявления мутаций гена *ADAMTS13*. Диагноз вТТП устанавливали при выявлении мутаций гена *ADAMTS13*, при отсутствии или выявлении ингибитора ADAMTS13 в низком титре. При возникновении подозрения на ТТП кровь набирали в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 1200 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при тем-

пературе $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1–2 дней, если требовалось более длительное хранение — при температуре $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Активность ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Technozym®» (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 $< 10\%$. При выявлении активности ADAMTS13 $< 10\%$ методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в Бетесда единицах (БЕ). Для выполнения теста смешивания плазму больных предварительно подогревали до $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13, затем смешивали плазму больного с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1:1, 2:1 и 3:1, 4:1) и инкубировали в течение 2 ч, после чего определяли резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывали титр ингибитора в БЕ [6–8]. У больных вТТП исследовали также концентрацию антигена ADAMTS13. Антиген ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Technozym®» (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей.

Исследовали также количество тромбоцитов крови, сывороточную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прямую пробу Кумбса, концентрацию гемоглобина крови, наличие шистоцитов, концентрацию креатинина в сыворотке крови. Выполняли компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, при наличии показаний записывали электроэнцефалографию.

Для исследования мутаций гена *ADAMTS13* ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8%-ном растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5%) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 16 часов при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ или двух часов при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующей фенольной экстракцией. Для полномасштабного мутационного анализа все функционально важные участки гена *ADAMTS13* амплифицировали в виде 23 фрагментов длиной от 180 до 3780 пн. Амплификацию проводили в системе «PCR GoTaq® Flexi DNA Polymerase» (Promega Corporation, США) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров в усредненных условиях ($94\text{ }^{\circ}\text{C}$ — 1 мин., $60\text{--}62\text{ }^{\circ}\text{C}$ — 1 мин., $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ — 1–2 мин., 30 циклов). Продукты реакции анализировали при помощи электрофореза в 6%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с визуализацией в ультрафиолетовом свете после прокрашивания бромистым этидием. Фрагменты, амплифицированные в резуль-

тате полимеразной цепной реакции, очищали набором «Cleanup S-Cap» производства фирмы «Евроген» (Россия). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР 05» (Экспериментальный завод научного приборостроения РАН, Россия). Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Россия). Анализ нуклеотидных последовательностей проводился вручную с помощью программ «Bioedit» и «Vector». Для оценки патогенности найденного варианта гена *ADAMTS13* использовали программы «PolyPhen-2 v2.2.2», «PROVEAN v.1.1.5», «SIFT v.6.2.1», «MutationTaster» и «SpliceAI».

Анализировали возраст, в котором впервые манифестировала вТТП, и возраст, в котором впервые был установлен диагноз вТТП, клинические проявления, проводимую терапию и осложнения, активность *ADAMTS13*, наличие ингибитора *ADAMTS13*, количество тромбоцитов крови, концентрацию гемоглобина и активность ЛДГ в период обострения и во время ремиссии заболевания, сопоставляли активность *ADAMTS13* и концентрацию антигена *ADAMTS13* в плазме крови во время обострения.

При манифестации вТТП больные получали лечение по месту жительства, решение о выборе того или иного метода принималось лечащими врачами. Критерием ответа на терапию в острой ситуации считали прекращение гемолиза, нормализацию количества тромбоцитов, улучшение самочувствия больных. Поскольку стойкой нормализации активности *ADAMTS13* при вТТП достичь не удается, этот критерий не рассматривали как цель терапии. После подтверждения диагноза вТТП лечение проводили трансфузиями плазмы. Для профилактического лечения была выбрана либо тактика «наблюдай и жди», либо трансфузии плазмы по 10–15 мл/кг раз в 3 недели, либо у 2 больных — введение г*ADAMTS13* в дозе 40 МЕ/кг раз в 2 недели.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Данные представлены в виде абсолютных величин либо медианы и межквартильного интервала (МКИ).

Результаты

С 2019 г., когда в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была открыта программа по диагностике и лечению ТТП, по 2025 год диагноз ТТП был подтвержден у 115 взрослых больных, из них у 11 (9,5%) была диагностирована вТТП, а у 104 (90,5%) — пТТП. Среди 11 больных вТТП было 10 женщин и 1 мужчина. Впервые вТТП проявилась у больных в возрасте от 20 до 33 лет (медиана 22 года, МКИ [20,5–28,5] года), но при этом медиана возраста установления диагноза составила 28 лет (МКИ [21,5–30,0] года), т. е. у части больных диагноз был установлен лишь через несколько лет после первых проявлений вТТП (табл. 1).

У всех больных были выявлены мутации гена *ADAMTS13*, при этом лишь у больных № 6 и 7 замены были в гомозиготной форме, в остальных случаях представляли собой гетерозиготные компаунды. Идентифицированы 11 различных нарушений в гене *ADAMTS13*, обуславливающих развитие врожденной ТТП (табл. 1). Среди патогенных вариантов, ассоциированных с врожденной ТТП, обнаружены 2 мутации сдвига рамки считывания (р.Cys1067SerfsTer30 и р.Glu1326ArgfsTer6), 1 нонсенс мутация (р. Ser487Ter), 1 нуклеотидная замена в зоне сплайсинга (с.987+5G>A) и 8 миссенс мутаций. Среди выявленных мутаций в гене *ADAMTS13* четыре мутации ранее не встречались: р. Asp235Gly, р. Met249Lys, р. Ser487Ter и р. Asp543Tyr. Наиболее часто выявляли мутации рArg1060Trp и р.Glu1326ArgfsTer6 в 54 и 45 % случаев соответственно. Развернутое обсуждение генетических находок будет представлено в другой работе.

У 9 из 10 женщин дебют заболевания был ассоциирован с беременностью, причем у 6 из 10 женщин беременность была прервана по разным причинам (замершая беременность, тромбоцитопения, анемия). До установления диагноза ТТП лишь 3 женщины родили (одна — дважды), во всех случаях роды сопровождались осложнениями — массивными кровотечениями, в одном случае — еще и внутричерепным кровоизлиянием. Во всех случаях манифестация заболевания возникла при первой беременности.

Неврологическая симптоматика развилась у 5 (45%) из 11 больных, причем лишь у 3 больных при МРТ были выявлены ишемические очаги, у одной больной выраженная тромбоцитопения во время родов осложнилась внутричерепными кровоизлияниями, у 2 больных, несмотря на приходящую неврологическую симптоматику, на МРТ изменения не выявлены (табл. 1).

У одной больной (№ 4) в дебюте заболевания развилась острая почечная недостаточность вследствие массивной кровопотери в родах и геморрагического шока, потребовавшая проведения процедур гемодиализации. Еще у 2 больных (№ 2 и 11) развилась хроническая почечная недостаточность (ХПН), причем у больного № 11 — диализ-зависимая, вероятно, вследствие длительного течения вТТП и неадекватного профилактического лечения.

Во время манифестации вТТП у всех больных отмечались выраженная тромбоцитопения, от $4 \times 10^9/\text{л}$ до $31 \times 10^9/\text{л}$ (медиана 14 МКИ [10–18] $\times 10^9/\text{л}$), анемия (медиана концентрации гемоглобина 67 МКИ [64–79] г/л) вследствие гемолиза (медиана активности ЛДГ 1300 МКИ [914–2618] МЕ/л). Это состояние сопровождалось низкой активностью *ADAMTS13*, от 0 до 10% (медиана 2 МКИ [0–6]%), и столь же низкой концентрацией антигена *ADAMTS13* (медиана 0,008 МКИ [0,004–0,025] МЕ/мл) (табл. 2). У 7 из 11 больных ингибитор *ADAMTS13* не выявлен,

Таблица 1. Характеристики клинических проявлений вТТП и выявленные мутации
Table 1. Characteristics of the clinical manifestations of cTTP and identified mutations

№	Пол Sex	Возраст манифестации вТТП (годы) Age of TTP manifestation (years)	Возраст установления диагноза вТТП (годы) Age of TTP diagnosis (years)	Беременность до диагноза вТТП Pregnancy before cTTP diagnosis		Клиническая манифестация Clinical manifestations	Мутации гена ADAMTS13 Mutations of the ADAMTS13 gene
				Роды, n (нед.) Delivery, (wks)	Прерывание, n (нед.) Termination, (wks)		
1	Ж/Ф	28	28	0	1 (21)	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP	p.Trp387Ser p.Arg1060Trp
2	Ж/Ф	22	30	0	0	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, нарушения речи, правосторонняя гемианопсия, МРТ — лакунарные кисты Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, speech disorders, right-sided hemianopia, MRI lacunar cysts	p.Ser487Ter p.Glu1326ArgfsTer6
3	Ж/Ф	30	30	0	2 (21, 22)	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP, ишемические инсульты, гемиплегия, МРТ — ишемия теменно-затылочной области Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP, ischemic strokes, hemiplegia, MRI ischemia of the parieto-occipital region	c.987+5G>A pArg1060Trp
4	Ж/Ф	20	20	1 (36)	0	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, подозрение на HELLP, нарушение сознания, судороги, внутричерепное кровоизлияние, МРТ — гематомы головного мозга, ОПН, ГДФ Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, suspected HELLP, impaired consciousness, seizures, intracranial hemorrhage, MRI brain hematomas, ARF, HDF	p.Arg1060Trp p.Glu1326ArgfsTer6
5	Ж/Ф	29	30	0	1 (16, 16)	Тромбоцитопения, замершая беременность, транзиторная ишемическая атака, МРТ — норма Thrombocytopenia, frozen pregnancy, transient ischemic attack, MRI is the norm	p.Arg498Cys p.Arg692Cys
6	Ж/Ф	22	22	0	1 (23)	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP	p.Arg1060Trp*
7	Ж/Ф	20	30	2 (38, 29)	1 (7)	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP, МРТ — киста правого полушария Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP, MRI cyst of the right hemisphere	p.Glu1326ArgfsTer6*
8	Ж/Ф	33	33	0	2 (6, 6)	Тромбоцитопения, замершая беременность Thrombocytopenia, frozen pregnancy	p.Cys1067SerfsTer30 p.Glu1326ArgfsTer6
9	Ж/Ф	21	21	0	1 (21)	Тромбоцитопения, гемолиз, выкидыш Thrombocytopenia, hemolysis, miscarriage	p.Met249Lys p.Arg1060Trp
10	Ж/Ф	20	20	1 (38)	0	Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP	p.Asp543Tyr p.Arg1060Trp
11	М	23	23	-	-	Тромбоцитопения, гемолиз, моторная афазия, ретроградная амнезия, нарушение сознания, МРТ — норма Thrombocytopenia, hemolysis, motor aphasia, retrograde amnesia, impaired consciousness, MRI is the norm	p.Asp235Gly p.Glu1326ArgfsTer6

Примечание: * гомозиготная мутация.
 Note: * homozygous mutation.

однако у 4 больных методом разведения определялся ингибитор в низком титре 0,6–0,7 БЕ. При достижении клинической ремиссии и последующем обследовании через 2–6 месяцев самочувствие всех больных было удовлетворительным, концентрации гемоглобина, тромбоцитов крови, активность ЛДГ были в пределах нормы, однако при этом сохранялась низкая активность ADAMTS13 — от 0% до максимально 18%, медиана 7,5 МКИ [0,5–7,5] % (табл. 2).

Лечение больных в период манифестации вТТП осуществляли, как правило, по месту жительства при появлении геморрагического синдрома и признаков гемолиза. У 7 из 9 беременных женщин первоначально был ошибочно диагностирован HELLP-синдром. Лечение плазмообменом (от 1 до 6 процедур) было проведено у 8 больных, трансфузии плазмы получили все больные. Всем больным до установления диагноза вТТП проводили трансфузии концентратов тромбоцитов. До верификации формы ТТП 3 больных получили от 1 до 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м². Все больные, кроме двух, до установления формы ТТП получали глюкокортикоидные гормоны.

Проблемой была терапия после достижения клинической ремиссии. Несмотря на нормализацию количества тромбоцитов крови и исчезновение признаков гемолиза, хорошее общее самочувствие, у всех больных сохранялась низкая активность ADAMTS13 (табл. 2). Всем больным были рекомендованы трансфузии плазмы в дозе 15 мл/кг каждые 3–4 недели с профилактической целью, однако не все больные и врачи на местах выполняли эту рекомендацию и соблюдали интервалы между трансфузиями, поскольку самочувствие боль-

ных оставалось удовлетворительным, отсутствовали признаки гемолиза, тромбоцитопении, геморрагического синдрома. В ряде регионов были проблемы с организацией профилактических трансфузий со стороны медицинских учреждений. Четверо больных были «утрачены» из-под наблюдения: имея хорошее самочувствие, они не появлялись на осмотре у врачей. У больной № 3 в течение двух лет, когда она не получала заместительные трансфузии плазмы, дважды развился ишемический инсульт. Две больные (№ 1 и 5) уже после установления диагноза вТТП забеременели, они были взяты под наблюдение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и в течение всей беременности им выполняли регулярные трансфузии плазмы, обе родили без осложнений, хотя до этого у них все беременности закончились прерыванием на 21–22-й неделях по медицинским показаниям в связи с гемолизом и тромбоцитопенией. Двое больных (№ 2 и 11) с ХПН, учитывая, что регулярные трансфузии плазмы приводили к волевической перегрузке, с 2025 г. были переведены на лечение rADAMTS13.

У больной № 2 за время болезни развилась ХПН, при этом водовыделительная функция почек сохранена, максимальное повышение креатинина крови составило 335 мкмоль/л, в заместительной почечной терапии не нуждается. На рисунке 1 представлена динамика показателей тромбоцитов и активности ADAMTS13 у больной № 2 до и после введения rADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг внутривенно раз в 2 недели. Первые два введения были выполнены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, затем лечение продолжено по месту жительства.

Таблица 2. Активность, антиген и ингибитор ADAMTS13, количество тромбоцитов и показатели гемолиза при манифестации вТТП и в период ремиссии

Table 2. ADAMTS13 activity, antigen, and inhibitor, platelet count, and hemolysis during cTTP manifestation and during remission

№	Манифестация вТТП / cTTP manifestation						Ремиссия / Remission			
	ADAMTS13			ТЦ, ×10 ⁹ /л Plt, 10 ⁹ /L	Hb, г/л g/L	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L (0-247)	ADAMTS13 Ac, % (>40 %)	ТЦ, ×10 ⁹ /л Plt, 10 ⁹ /L	Hb, г/л g/L	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L (0-247)
	Ac, % (>40 %)	Ag, МЕ/мл IU/mL (0,41–1,41)	I, БЕ/BU (<0,4)							
1	0	0,025	0,6	19	79	3884	7	257	144	155
2	1	0,08	0	22	66	550	0	170	106	285
3	5	0,01	0,7	13	65	1300	0	263	133	185
4	7	0,001	0	8	67	917	8	238	94	519
5	9	0,025	0	12	67	910	8	323	128	182
6	2	0,026	0	4	80	870	16	238	113	130
7	10	0,0006	0	31	117	1135	10	270	130	157
8	0	0,0024	0,6	17	81	1570	2	213	136	164
9	0	0,02	0	15	54	5670	нд / nd	200	120	250
10	3	0,006	0	14	55	1589	18	324	98	179
11	0	0,006	0,6	4	64	3647	0	115	95	279

Примечания: ADAMTS13:Ac — активность ADAMTS13, ADAMTS13:Ag — антиген ADAMTS13, ADAMTS13:I — ингибитор ADAMTS13, БЕ — Бетесда единицы, ТЦ — тромбоциты, Hb — гемоглобин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, нд — нет данных. В скобках указаны референсные значения.

Notes: ADAMTS13:Ac — ADAMTS13 activity, ADAMTS13:Ag — ADAMTS13 antigen, ADAMTS13:I — ADAMTS13 inhibitor, BU — Bethesda units, Plt — platelets, Hb — hemoglobin, LDH — Lactate dehydrogenase, nd — no data. The reference values are shown in parentheses.

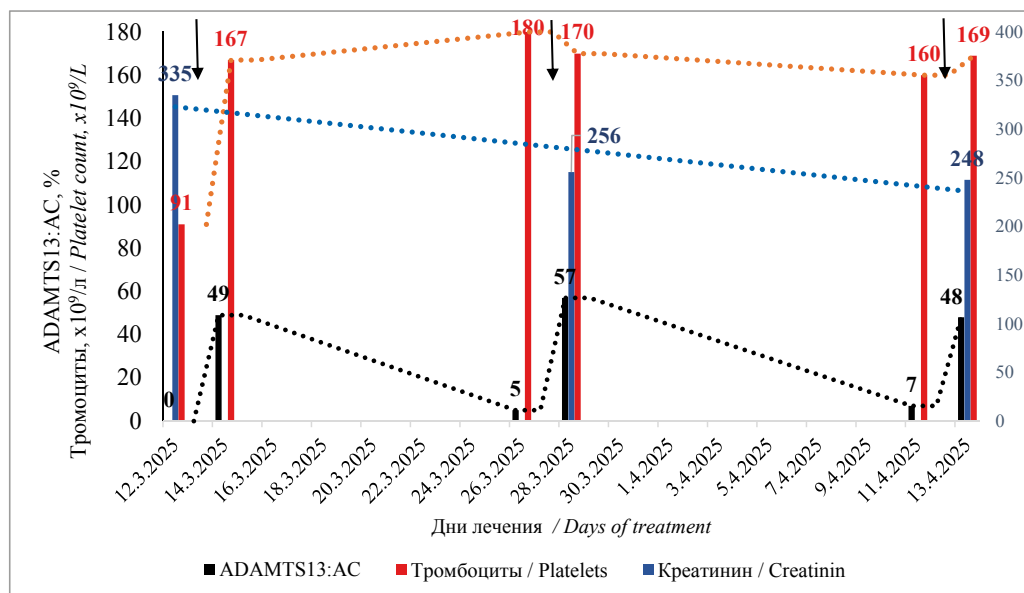


Рисунок 1. Изменение количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 у больной № 2 при лечении rADAMTS13 (введения препарата обозначены стрелками)
Figure 1. Changes in platelet count and ADAMTS13 activity in patient No. 2 during treatment with rADAMTS13 (drug administration indicated by arrows)

Как видно из рисунка, после введения препарата на следующий день активность ADAMTS13 повышалась почти до 50 %, однако к концу второй недели уменьшалась до исходно низких величин. Несмотря на это отмечена нормализация количества тромбоцитов крови. Побочных реакций при введении препарата не было. При лечении в течение 3 месяцев установлено уменьшение концентрации креатинина сыворотки с 335 до 256 мкмоль/л, гемоглобин — 106 г/л, активность ЛДГ — 285 ЕД/л, признаков гемолиза нет.

У больного № 11, 1983 года рождения, впервые вТТП была диагностирована в 2006 г. Больной регулярно получал трансфузии свежезамороженной плазмы раз в 3 недели. Увеличения интервала между трансфузиями сопровождались обострениями

вТТП (гемолиз, тромбоцитопения, геморрагический синдром, преходящие нарушения мозгового кровообращения). Это наблюдение было описано ранее [9]. Диагноз был подтвержден обнаружением низкой активности ADAMTS13, отсутствием ингибитора ADAMTS13 в тесте смешивания, выявлением мутации p.Glu1326ArgfsTer6 гена *ADAMTS13*. Спустя 10 лет после диагностики вТТП развилась ХПН, олигурия. С 2017 г. находится на лечении программным гемодиализом. Поскольку переливания плазмы больному сопровождалась волемической перегрузкой, ему регулярно раз в неделю проводили процедуры плазмообмена. В 2025 г. начато лечение rADAMTS13. Препарат вводили внутривенно раз в 2 недели в дозе 40 МЕ/кг, лечение плазмообменами прекратили (рис. 2).

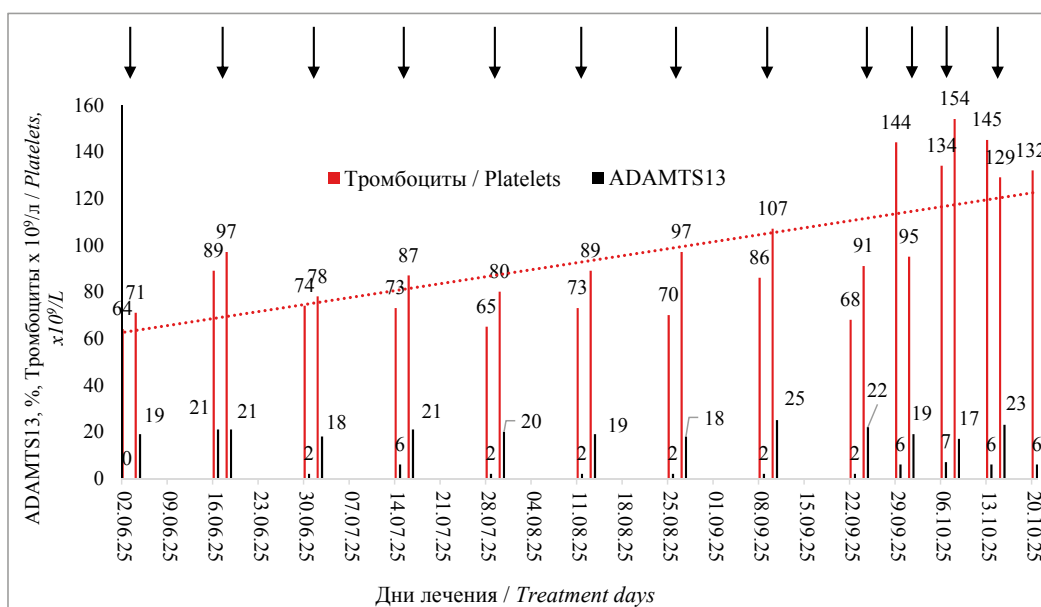


Рисунок 2. Изменения количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 у больного № 11 при лечении rADAMTS13 (введения препарата обозначены стрелками)
Figure 2. Changes in platelet count and ADAMTS13 activity in patient No. 11 during treatment with rADAMTS13 (drug administration indicated by arrows)

На следующий день после введения гADAMTS13 плазменная активность ADAMTS13 повышалась в среднем до 20%, однако к концу второй недели уменьшалась до исходных величин (0–2%). В результате лечения гADAMTS13 самочувствие больного было удовлетворительным, количество тромбоцитов крови сохранялось в пределах $(70-90) \times 10^9/\text{л}$, через 1 месяц после начала лечения гADAMTS13 дозы рекомбинантного эритропоэтина уменьшены с 18000 до 9000 МЕ в неделю, через 2 месяца от начала терапии переведен на минимальные дозы препарата рекомбинантного эритропоэтина (3000 МЕ/нед.) для поддержания целевых показателей гемоглобина. В связи со снижением активности ADAMTS13 до низких значений (0–3%) перед каждым введением, сохраняющейся тромбоцитопенией с 29 сентября 2025 г. больной был переведен на еженедельные введения гADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг внутривенно (рис. 2). Перед каждым следующим введением активность ADAMTS13 составляет 6–7%, но при этом увеличилось количество тромбоцитов (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании вТТП была выявлена у 11 (9,6%) из 115 больных с доказанной ТТП. Много это или мало? По данным Французского государственного регистра, среди 772 больных ТТП врожденная форма была лишь у 21 (3%) больных [2], в английской популяции частота вТТП составила 7% от всех случаев ТТП (73 из 1041) [10]. Считается, что распространенность вТТП составляет в среднем 1 на 1 млн населения [11, 12], при этом она во многом зависит от региона проживания. [3]. В Норвегии за 10 лет выявили 11 семей с больными вТТП [13]. Наибольшая распространенность вТТП отмечена в Европе и Финляндии (соответственно 30 и 26 больных на 1 млн населения) наименьшая — в Латинской Америке (14 больных на 1 млн населения) и в Африке (6 больных на 1 млн населения) [14]. В Японии, численность населения которой составляла 130 млн, т.е. близка к численности населения России, число больных вТТП составляет 110 человек [11], т.е. в РФ можно ожидать 130 больных вТТП. Если учесть, что в федеральных центрах (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) наблюдается суммарно 22 больных (11 детей [15] и 11 взрослых в настоящей работе), то можно представить, сколько случаев вТТП еще не диагностировано в России.

Манифестация врожденной формы заболевания впервые во взрослом возрасте — нередкое явление при ТТП. В обследованной когорте больных медиана возраста установления диагноза ТТП составила 22 года, при этом в исследование не включали больных младше 18 лет. По данным Международного

регистра вТТП, в который включали больных 0 до 69,8 года, медиана возраста установления диагноза вТТП составила 16,7 года [16]. Согласно регистру ТТП Великобритании возраст манифестации вТТП имеет бимодальное, распределение и ассоциирован с гендерной принадлежностью: в раннем детском возрасте вТТП выявляют в 86% случаев у мальчиков, а в детородном возрасте в 61% случаев вТТП диагностируют у женщин во время беременности [10]. В настоящем исследовании в России среди взрослых больных вТТП женщины преобладали (10 из 11 больных), причем у 9 из этих 10 женщин манифестация вТТП была ассоциирована с беременностью. Этот факт можно объяснить большей настороженностью акушеров в России в отношении тромботической микроангиопатии. В большинстве случаев при развитии гемолиза, тромбоцитопении в третьем триместре беременности акушерами сначала был заподозрен HELLP-синдром, но для исключения тромботической микроангиопатии было проведено исследование плазмы крови на активность ADAMTS13, что позволило подтвердить диагноз ТТП.

Среди клинических проявлений вТТП у взрослых больных неврологические симптомы встречались лишь в 45% случаев, что значительно реже, чем при пТТП, при которой неврологические проявления были у 77,5% больных [17]. При вТТП у большинства больных превалировала симптоматика, ассоциированная с беременностью (табл. 1).

Одним из осложнений вТТП явилась ХПН. По данным международного регистра вТТП [16], включавшего 120 больных, ХПН была зарегистрирована у 30 (25%) больных, причем у 12 (10%) из них потребовалось проведение гемодиализа. Эти цифры примерно соответствуют результатам настоящего исследования: ХПН была у 2 (18%) из 11 больных, лечение гемодиализом проводится 1 (9%) из 11 больных. В литературе имеется множество отдельных клинических наблюдений развития хронической болезни почек у больных вТТП [18–23]. Морфологически в почках обнаруживают фибриновые тромбы в мелких артериях и гломерулах, содержащие большое количество эритроцитов [19], признаки тромботической микроангиопатии, фрагментацию эритроцитов, очаги мезангиолиза [18]. Среди причин развития ХПН у больных вТТП называют сниженную секрецию ADAMTS13 в подоцитах, гемоглобинурию, гемолиз и тромботическую микроангиопатию в почках [18, 20].

Одним из первых шагов подтверждения вТТП после обнаружения низкой активности ADAMTS13 является исследование на наличие ингибитора ADAMTS13. Однако не во всех лабораториях в России после выявления низкой активности ADAMTS13 исследуют ингибитор ADAMTS13. Нижняя референсная граница ингибитора ADAMTS13 в тесте смешивания составляет

0,4 БЕ, однако у трети больных этот показатель был слегка выше, поэтому окончательное заключение о врожденной форме заболевания можно сделать по данным генетического исследования, но его выполнение также занимает некоторое время. Ген *ADAMTS13* расположен длинном плече девятой хромосомы (9q34.2), его патогенные варианты представлены миссенс-мутациями в 55% случаев или сдвигом рамки считывания в 28% случаев [1, 10]. В настоящее время зарегистрировано более 250 мутаций гена *ADAMTS13* в базе данных мутаций генов человека (Human Gene Mutation Database). Если выполнять полноэкзомное или полногеномное секвенирование, то оно занимает от 1 до 4–6 месяцев, поскольку ген *ADAMTS13* большой (29 экзонов) и имеет сложную организацию. В то же время наличие наиболее распространенных мутаций позволяет использовать аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию тестирования патогенных вариантов p.Arg1060Trp и p.Glu1326ArgfsTer6, что дает возможность проводить экспресс-диагностику вТТП в течение суток.

Ведение больных вТТП можно подразделить на лечение обострений заболевания и профилактику осложнений, обусловленных вТТП. При лечении впервые выявленной вТТП актуален вопрос о своевременной дифференциальной диагностике врожденной и приобретенной форм ТТП. Именно несвоевременная диагностика привела к тому, что почти все больные даже в небольшой выборке в настоящей работе получили глюкокортикоидные гормоны, а 3 больных — ритуксимаб. Иммуносупрессия не оправдана при лечении вТТП, достаточно было трансфузий плазмы. Среди других возможных опций лечения вТТП имеются сведения применения плазматического концентрата фактора свертывания VIII — Коэйт-ДВИ, который содержит достаточное количество *ADAMTS13* [24, 25]. В настоящее время появилась возможность применения г*ADAMTS13*. В рандомизированное контролируемое перекрестное исследование [26] были включены 7 взрослых больных, у которых было 8 эпизодов обострений вТТП. Из них 3 больных получили г*ADAMTS13* (40 МЕ/кг в 1-й день, затем 20 МЕ/кг во 2-й день, затем 15 МЕ/кг в день с 3-го дня до 2-х дней после устранения обострения вТТП), а 4 больных — стандартную терапию плазмой. После 3 дней лечения г*ADAMTS13* количество тромбоцитов увеличилось в 5 раз, а при стандартной терапии — в 3 раза, спустя час после введения г*ADAMTS13* активность *ADAMTS13* в плазме повысилась до 80–720%, а при стандартной терапии — лишь до 10–48%. Авторы делают вывод об эффективности г*ADAMTS13* в лечении обострений вТТП.

Вылечить вТТП невозможно, поскольку мутация гена *ADAMTS13* сохраняется в течение жизни, и, хотя вне обострения заболевания количество тромбоцитов

крови может быть нормальным, отсутствуют признаки гемолиза и клинические проявления болезни, активность *ADAMTS13* при этом сохраняется низкой. Есть два подхода в отношении больных вТТП в ремиссии. В рекомендациях Международного общества по тромбозам и гемостазу в 2020 г. [27] были предложены либо регулярная заместительная терапия плазмой или концентратом фактора свертывания VIII (Коэйт-ДВИ), содержащими *ADAMTS13*, каждые 1–3 недели, либо подход «наблюдай и жди», когда у больных с бессимптомным течением вТТП лечение начинают лишь при развитии обострения заболевания. По сути, на подобный режим перешли 4 из 11 из российской когорты больных, у которых после разрешения беременности сохранялось хорошее самочувствие и нормальный общий анализ крови, но при этом у одной из них дважды возник ишемический инсульт, после чего она переведена на регулярное профилактическое лечение, а три других перестали наблюдаться у гематологов.

Неудовлетворительные результаты тактики «наблюдай и жди» были отмечены и английскими авторами: ишемический инсульт развился у 17% больных вТТП, у которых была выбрана эта тактика, по сравнению с 2% больных вТТП, получавших профилактическое лечение ($p = 0,04$) [10]. В 2025 г. рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу были пересмотрены [28], и в них отмечено, что у больных вТТП в ремиссии следует отдавать предпочтение профилактическому лечению по сравнению с тактикой «наблюдай и жди», а при проведении профилактического лечения следует отдавать предпочтение г*ADAMTS13* по сравнению с плазмой, концентрат фактора свертывания VIII уже даже не упоминается. В России в настоящее время применение г*ADAMTS13* широко не распространено.

В настоящей работе лишь двое больных получали г*ADAMTS13*. В связи с ХПН у них была ограничена возможность лечения трансфузиями плазмы. Возможно, г*ADAMTS13* можно рассматривать как препарат выбора для лечения больных вТТП с ХПН, у которых ограничена возможность больших объемов трансфузий. После внутривенного введения 40 МЕ/кг г*ADAMTS13* активность *ADAMTS13* в плазме у них повышалась у одной больной фактически до нормальных значений, у другого больного — до 20%, что ранее достигалось у него только регулярными плазмообменами. Хватало этого эффекта на две недели, потом активность *ADAMTS13* в плазме возвращалась к исходным низким значениям, однако и этого было достаточно для увеличения количества тромбоцитов крови, уменьшения потребности в эритропоезине у больного на гемодиализе. Увеличение кратности введения г*ADAMTS13* хотя и не привело к существенному увеличению активности фермента,

что и не удивительно, поскольку период полужизни ADAMTS13 составляет 2–3 дня [29], однако способствовало уменьшению выраженности тромбоцитопении. Возможно, со временем нужно будет разработать индивидуальные схемы терапии гADAMTS13 с учетом дозы препарата, кратности введения, чтобы поддерживать активность ADAMTS13 на целевых значениях. Более того, в результате лечения гADAMTS13 отмечена тенденция к уменьшению выраженности уремии у больной. Возможно, более длительное лечение гADAMTS13 приведет к восстановлению функции почек, а более раннее начало лечения позволит предупредить развитие ХПН у больных вТТП вследствие прекращения явлений тромботической микроангиопатии в почках.

Литература

1. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(10):1916–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.225896.
2. 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.
3. Tse B., Buchholz M., Patriquin C., et al. How rare is rare? The first multi-centre epidemiological study of thrombotic thrombocytopenic purpura in a large Canadian city. *Transfus Apher Sci*. 2025;64(1):104065. DOI: 10.1016/j.transci.2024.104065.
4. 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.
5. 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.
6. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Università degli studi di Milano*; 2012.
7. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open*. 2018;2(3):e329–33. DOI: 10.1055/s-0038-1672187.
8. Shelat S.G., Smith P., Ai I., et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1707–17. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x.
9. Накастоев И.М., Авдонин П.П., Грибанова Е.О. и др. Врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Краткий обзор и описание клинического случая. *Гематол трансфузил*. 2018;63(2):191–9. DOI: 10.25837/HAT.2018.39..2..010.
10. 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.
11. Kokame K., Kokubo Y., Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients

Таким образом, представлен анализ клинических проявлений и течения вТТП в российской популяции взрослых больных вТТП. Триггерные факторы, демографические показатели и клинические проявления значимо отличаются от таковых у больных пТТП. При вТТП медиана возраста проявления заболевания 22 года, болеют преимущественно женщины, у подавляющего большинства из них манифестация заболевания ассоциирована с первой беременностью. При острой атаке вТТП лечение может проводиться плазмой, гADAMTS13. В состоянии ремиссии все больные нуждаются в профилактическом лечении и наблюдении. Заместительная терапия гADAMTS13 может предупредить развитие или способствовать регрессу ХПН у больных вТТП.

References

1. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(10):1916–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.225896.
2. 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.
3. Tse B., Buchholz M., Patriquin C., et al. How rare is rare? The first multi-centre epidemiological study of thrombotic thrombocytopenic purpura in a large Canadian city. *Transfus Apher Sci*. 2025;64(1):104065. DOI: 10.1016/j.transci.2024.104065.
4. 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.
5. 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.
6. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Università degli studi di Milano*; 2012.
7. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open*. 2018;2(3):e329–33. DOI: 10.1055/s-0038-1672187.
8. Shelat S.G., Smith P., Ai I., et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1707–17. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x.
9. Nakastoev I.M., Avdonin P.P., Griбанова E.O., et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report and review. *Gematologiya i Transfusiologya*. 2018;63(2):191–199. 2018;63(2):191–9. (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2018.39..2..010.
10. 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.
11. Kokame K., Kokubo Y., Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients

- with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1654–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x.
12. Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819–26. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2008.07276.X.
13. von Krogh A.S., Quist-Paulsen P., Waage A., et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):73–82. DOI: 10.1111/jth.13186.
14. Seidizadeh O., Cairo A., Mancini I., et al. Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):693–693. DOI: 10.1182/blood-2023-180560.
15. Шутова А.Д., Калинина И.И., Сунцова Е.В. и др. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2023;68(4):443–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455.
16. Dorland H.A. Van, 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.
17. 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.
18. Bramham K., Hilton R., Horsfield C., et al. ADAMTS-13 deficiency: Can it cause chronic renal failure? *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26(2):742–4. DOI: 10.1093/ndt/gfq644.
19. Mise K., Ubara Y., Matsumoto M., et al. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol.* 2013;14:156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156.
20. John B.M., Singh D., Ravichander B., et al. Upshaw-Schulman Syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2010;66(2):188–9. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80149-2.
21. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M., et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1177–83. DOI: 10.1681/ASN.2005010086.
22. Rurali E., Banterla F., Donadelli R., et al. ADAMTS13 secretion and residual activity among patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with and without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):2002–12. DOI: 10.2215/CJN.01700215.
23. Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. *Am J Hematol.* 1997;54(2):102–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199702)54:2<102::AID-AJH2>3.0.CO;2-O.
24. Naik S., Mahoney D.H. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediat Hematol/Oncol.* 2013;35(7):551–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.
25. Peyvandi F., Mannucci P.M., Valsecchi C., et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol.* 2013;88(10):895–8. DOI: 10.1002/ajh.23527.
26. Scully M., Ortel T.L., Yu Z., et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Events in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. *Blood.* 2023;142(Suppl; 1):692. DOI: 10.1182/blood-2023-188996.
- with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1654–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x.
12. Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819–26. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2008.07276.X.
13. von Krogh A.S., Quist-Paulsen P., Waage A., et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):73–82. DOI: 10.1111/jth.13186.
14. Seidizadeh O., Cairo A., Mancini I., et al. Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):693–693. DOI: 10.1182/blood-2023-180560.
15. Shutova A.D., Kalinina I.I., Suntsova E.V., et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2023;68(4):443–55. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455.
16. Dorland H.A. Van, 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.
17. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(1):41–49. (In Russian). DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
18. Bramham K., Hilton R., Horsfield C., et al. ADAMTS-13 deficiency: Can it cause chronic renal failure? *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26(2):742–4. DOI: 10.1093/ndt/gfq644.
19. Mise K., Ubara Y., Matsumoto M., et al. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol.* 2013;14:156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156.
20. John B.M., Singh D., Ravichander B., et al. Upshaw-Schulman Syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2010;66(2):188–9. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80149-2.
21. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M., et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1177–83. DOI: 10.1681/ASN.2005010086.
22. Rurali E., Banterla F., Donadelli R., et al. ADAMTS13 secretion and residual activity among patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with and without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):2002–12. DOI: 10.2215/CJN.01700215.
23. Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. *Am J Hematol.* 1997;54(2):102–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199702)54:2<102::AID-AJH2>3.0.CO;2-O.
24. Naik S., Mahoney D.H. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediat Hematol/Oncol.* 2013;35(7):551–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.
25. Peyvandi F., Mannucci P.M., Valsecchi C., et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol.* 2013;88(10):895–8. DOI: 10.1002/ajh.23527.
26. Scully M., Ortel T.L., Yu Z., et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Events in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. *Blood.* 2023;142(Suppl; 1):692. DOI: 10.1182/blood-2023-188996.

27. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496–502. DOI: 10.1111/jth.15010.
28. Zheng X.L., Al-Housni Z., Cataland S.R., et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2025;(April):1–22. DOI: 10.1016/j.jth.2025.06.002.
29. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделом 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>

Познякова Юлия Михайловна, ведущий специалист лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220X>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

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>

Пурло Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, нефролог отдела анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: n_purlo@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-5959>

27. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496–502. DOI: 10.1111/jth.15010.
28. Zheng X.L., Al-Housni Z., Cataland S.R., et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2025;(April):1–22. DOI: 10.1016/j.jth.2025.06.002.
29. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.

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, anesthesiologist-resuscitator 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>

Yuliya M. Poznyakova, Leading Specialist, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220>

Olesya S. Pshenichnikova, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

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>

Natalia V. Purlo, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of Dialysis group in the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: n_purlo@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-5959>

Ипатова Наталья Геннадьевна, заведующая гематологическим отделением, гематолог БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики,
e-mail: ipatova07@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7449-3930>

Сурина Вадим Леонидович, старший научный сотрудник, и. о. заведующего лабораторией генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.09.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Natalia G. Ipatova, Head of the Hematology Department-hematologist, First Republican Clinical Hospital,
e-mail: ipatova07@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7449-3930>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Acting Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

*** Corresponding author**

Received 05 Sep 2025

Accepted 13 Nov 2025