

# Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры

Г.М. Галстян<sup>✉1</sup>, А.А. Масчан<sup>2</sup>, Е.Е. Клебанова<sup>1</sup>, И.И. Калинина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Обсуждаются подходы к лечению приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Плазмообмены, глюкокортикостероидные гормоны позволяют купировать острый приступ ТТП, а применение ритуксимаба – достигнуть ремиссии. В последние годы используется каплацизумаб, обсуждается его место в лечении ТТП. Описано также применение циклоспорина А, бортезомиба, спленэктомии, N-ацетилцистеина, рекомбинантного ADAMTS13, сопутствующей терапии. Обсуждаются вопросы ведения пациенток с ТТП во время беременности, лечения ТТП у детей.

**Ключевые слова:** ADAMTS13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, беременность, плазмообмен, ритуксимаб, циклоспорин А, бортезомиб, N-ацетилцистеин, каплацизумаб, рекомбинантный ADAMTS13

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 736–745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894

REVIEW

## Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadii M. Galstyan<sup>✉1</sup>, Alexei A. Maschan<sup>2</sup>, Elizaveta E. Klebanova<sup>1</sup>, Irina I. Kalinina<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

## Abstract

The review discusses approaches to treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP). In patients with aTTP plasma exchanges, glucocorticosteroids allow to stop an acute attack of TTP, and use of rituximab allows to achieve remission. In recent years, caplacizumab has been used. Treatment options such as cyclosporin A, bortezomib, splenectomy, N-acetylcysteine, recombinant ADAMTS13 are also described. Separately discussed issues of management of patients with TTP during pregnancy, and pediatric patients with TTP.

**Keywords:** ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura, pregnancy, therapeutic plasma exchange, rituximab, cyclosporine A, bortezomib, N-acetylcysteine, caplacizumab, recombinant ADAMTS13

**For citation:** Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (6): 736–745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем вследствие тромбоза мелких артерий. Причиной развития ТТП является дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13 – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда (vWF). Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 < 10% [1]. При приобретенной ТТП (пТТП) происходит выработка аутоантител, элиминирующих активный ADAMTS13 или ингибирующих

активность фермента. ТТП – это ургентное, угрожающее жизни состояние. Среди госпитализированных пациентов с ТТП в переводе в отделение реанимации нуждались 40%, в инфузии катехоламинов – 34%, проведении искусственной вентиляции легких – 30% пациентов, внутрибольничная смертность достигла 32% [2]. Тактика лечения врожденной ТТП и пТТП различается.

## Терапевтический плазмообмен

Терапевтический плазмообмен (ТПО) является краеугольным камнем лечения пТТП [3]. ТПО при пТТП позволяет удалять ингибитор ADAMTS13, восполнять дефицит ADAMTS13, элиминировать мультимеры vWF, свободный

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Галстян Геннадий Мартинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: 8 (495) 612-48-59, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

**Масчан Алексей Александрович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. – дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0016-6698

**Клебанова Елизавета Евгеньевна** – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8141-9422

**Калинина Ирина Игоревна** – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния детской гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0813-5626

✉ **Gennadii M. Galstyan**. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

**Alexei A. Maschan**. ORCID: 0000-0002-0016-6698

**Elizaveta E. Klebanova**. ORCID: 0000-0002-8141-9422

**Irina I. Kalinina**. ORCID: 0000-0002-0813-5626

гемоглобин и тромбин [4]. В 1991 г. в контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 102 больных ТТП, продемонстрировано, что клинический ответ лучше у тех, кому проводили ТПО, по сравнению с теми, кому выполняли трансфузии свежезамороженной плазмы – СЗП ( $p=0,025$ ). В группе ТПО ответ на лечение получен у 47%, в группе трансфузий плазмы – у 25% ( $p=0,025$ ), умерли 2 (3,9%) из 51 пациента, леченных ТПО и 15,7%, леченных трансфузиями плазмы ( $p=0,035$ ). Через 6 мес от начала лечения в группе ТПО зафиксировано 40 (78%) из 51 ответивших на терапию, в группе трансфузий плазмы – 25 (49%) из 51 ( $p=0,002$ ), в группе ТПО умерли 11 (22%) из 51 пациента, в группе трансфузий плазмы – 19 (37%) из 51 пациента ( $p=0,036$ ) [5]. В другом рандомизированном исследовании [6] пациенты с ТТП разделены на 2 группы: в 1-й 19 пациентам ежедневно проводили ТПО с замещением СЗП 15 мл/кг и раствором альбумина, во 2-й 19 пациентам выполняли ежедневные трансфузии плазмы 15 мл/кг. В группе ТПО полная ремиссия достигнута в 80%, выживаемость составила 85%, в группе трансфузий плазмы 52 и 57% соответственно.

При проведении ТПО возможно использование криосупернатантной плазмы (КСП) вместо СЗП. В ретроспективном исследовании показаны большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с леченными СЗП [7]. Канадская группа афферентных методов лечения (Canadian Apheresis Group – CAG) [8] сравнила результаты лечения больных ТТП с помощью ТПО, проводимого с применением КСП и СЗП: при использовании КСП быстрее достигали ответа по тромбоцитам (на 7-й день 75% против 45%) больше была месячная выживаемость (83–95% против 76%). Во то же время имеются работы, в которых не выявлено преимуществ КСП по сравнению с СЗП. В проспективном исследовании [9] 40 больных ТТП получали СЗП и 12 – КСП при проведении ТПО: ответ достигнут у 72,5% в группе СЗП и 91,6% – в группе КСП, ремиссия в 83 и 52,5% соответственно. В другом рандомизированном контролируемом исследовании сравнили КСП и СЗП при ТПО у больных ТТП и не нашли значимых различий в исходах, однако в группе КСП отмечена тенденция к более медленному ответу на лечение и большей вероятности рецидива [10]. В проспективном исследовании [11] 5 больных получали КСП и 9 – СЗП. Отмечена большая потребность в сеансах ТПО и в большем объеме в группе КСП, чем СЗП, кроме того, в группе КСП фиксировались чаще обострения (отношение шансов 26,6; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–703,51;  $p=0,03$ ). Выявленный феномен объясняется тем, что небольшое количество ADAMTS13 при изготовлении КСП из СЗП удаляется вместе с криопреципитатом. В результате активность ADAMTS13 в КСП ниже, чем в СЗП на 20% [12]. Этим же объясняется более медленный ответ на лечение КСП, чем СЗП, а также примерно на 20% более низкая активность ADAMTS13 после первой процедуры ТПО, выполненной с КСП по сравнению с СЗП [13].

Длительность лечения ТПО, количество и кратность процедур, требующихся до достижения ремиссии ТТП, не установлены [14]. Предлагается обменивать в первые 3 дня по 1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), затем – по 1 ОЦП [5] до тех пор, пока в течение 2 дней количество тромбоцитов крови не будет более  $150 \times 10^9/\text{л}$ , нормализуется концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ), исчезнут признаки гемолиза и органичного поражения [15]. При тяжелых случаях ТПО выполняют дважды в сутки [15–17].

Во то же время лечение только ТПО недостаточно при ТТП. По результатам анализа 34 исследований, включавших

1192 человека с ТТП из 11 стран с 1982 по 2013 г., при лечении ТПО сохранялись следующие расстройства: гипертензия у 2–45%, нарушения скорости клубочковой фильтрации у 20–21%, потребность в лечении гемодиализом – 3–24%, ишемический инсульт – 10–12%, судорожный синдром – 32%, когнитивные расстройства – 41–52%, депрессия – 52%, случаи внезапной смерти – 0–35%, рецидивы ТТП – 8–37%, плазменная активность ADAMTS13 < 10% – у 16–100% больных [18]. Поэтому наряду с ТПО у лиц с ТТП должны рассматриваться и другие варианты лечения.

## Глюкокортикостероидные гормоны

Глюкокортикостероиды (ГКС) рекомендуются в качестве 1-й линии терапии вместе с ТПО [16, 17, 19, 20]. Обоснованием их применения при пТТП является способность ГКС подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [21]. Лечение ГКС рекомендуют сочетать с ТПО, хотя нет исследований, которые показали бы преимущество сочетанного применения ГКС с ТПО в сравнении только с ТПО [16]. Назначение ГКС увеличивает выживаемость больных ТТП [22, 23]. Для начального лечения используют дозу 1 мг/кг массы тела пациента, при тяжелом течении применяют большие дозы ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность лечения ТТП ТПО в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 30 больных в стандартной (1 мг/кг в сутки) и у 30 – в высокой дозе (10 мг/кг в сутки в течение 3 дней, затем 2,5 мг/кг в сутки) [24]. На 23-и сутки при лечении метилпреднизолоном в стандартной дозировке неудача достижения ремиссии регистрировалась чаще, чем при лечении в большой дозе (53,4 и 23,4%;  $p=0,03$ ). У больных с прогрессирующим течением эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут в течение 3 сут) [16, 19, 25].

## Ритуксимаб

Основанием для применения ритуксимаба при пТТП является его способность элиминировать как зрелые В-лимфоциты, так и их ранние предшественники, уменьшая тем самым продукцию ингибитора ADAMTS13 [26]. Ритуксимаб имеет длинный период полужизни, который делится на фазу распределения (1,5–3 дня) и элиминации (20 дней) [27, 28]. После введения первой дозы ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в крови через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме через 2 нед [29].

*Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы заболевания, его эффект наступает отсроченно, он используется для достижения ремиссии и сохранения ремиссии, предотвращения рецидивов заболевания* [16, 26, 29–30]. Средний интервал до повышения количества тромбоцитов после первой инфузии ритуксимаба составляет 12 дней [32]. Может использоваться стандартный режим назначения ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 нед, либо в малых (100 или 200 мг), либо промежуточных дозах (500 мг). Частота достижения ремиссии при применении ритуксимаба в малых или промежуточных дозах не отличалась от таковой в стандартных дозах (82,4, 70,6 и 75% соответственно;  $p=0,61$ ), однако инцидентность возникновения рецидивов при уменьшении дозы была значимо больше, чем при использовании в стандартных дозах (0,39 против 0,17;  $p=0,039$ ). Поскольку ритуксимаб применяется часто у больных ТТП, которым одновременно проводится ТПО, следует учитывать, что после каждой процедуры ТПО медиана уменьшения концентрации ритуксимаба в сыворотке составляет 65% [33], и, следовательно,

необходимо увеличивать дозу ритуксимаба либо кратность его введения (каждые 3–4 дня) [19, 33]. Предлагается проводить ТПО не раньше чем через 4 ч после окончания инфузии ритуксимаба [16].

Первое применение ритуксимаба для лечения ТТП описано в 2002 г. [34]. До настоящего времени нет крупных контролируемых рандомизированных исследований, в которых была бы доказана его эффективность у больных ТТП [19]. Большинство исследований – это либо клинические наблюдения, либо сравнение с историческим контролем. Анализ 12 работ, в которых описывается лечение ритуксимабом больных ТТП, показал, что в 93% случаев при его добавлении к лечению ТПО и ГКС достигалось улучшение и на 50% уменьшалась частота случаев недостижения ремиссии заболевания [26]. Добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 нед к терапии ТПО и ГКС у 40 больных ТТП по сравнению с историческим контролем, в котором 40 больных ТТП получали только ТПО и ГКС, привело к меньшему на 7 дней пребыванию в отделении интенсивной терапии ( $p=0,04$ ), меньшей потребности в ТПО (14 процедур против 21 процедуры;  $p=0,0095$ ) и более редкому возникновению рецидивов (10%, медиана 27 мес против 57%, медиана 18 мес;  $p=0,0011$ ). В работе из Франции [35] сравнили результаты лечения ритуксимабом, ТПО и ГКС 21 больного ТТП с результатами лечения 53 больных ТТП, которые получали только ТПО и ГКС (исторический контроль). Назначение ритуксимаба сопровождалось 100% достижением ремиссии ТТП по сравнению с контролем, в котором ремиссия была в 78% случаев ( $p<0,02$ ). При назначении ритуксимаба быстрее восстанавливалось количество тромбоцитов, выше стала активность ADAMTS13, уменьшался титр антител к ADAMTS13. Ремиссия ТТП при лечении ритуксимабом ассоциировалась с повышением активности ADAMTS13 [36]. Предлагается рассматривать терапию ритуксимабом как лечение 1-й линии при пТТП [29].

При достижении ремиссии активность ADAMTS13 в плазме выше 70% достигается у 44,2% больных, активность 40–70% – у 25%, 10–39% – у 23,1%, и активность ниже 10% – у 7,7% [37]. У больных ТТП, у которых после достижения ремиссии сохраняется выраженный дефицит ADAMTS13, частота рецидивов достигает 74% [38]. Низкая активность ADAMTS13 в ремиссии чревата не только рецидивами ТТП, но и осложнениями. Среди больных ТТП в ремиссии при ADAMTS13 $\leq$ 70% ишемический инсульт зарегистрирован в 27,6% случаев, в то время как при активности ADAMTS13 $>$ 70% не наблюдался ни разу [37]. У больных ТТП в ремиссии инсульт в 5 раз чаще, чем в общей популяции, равной по полу и возрасту [37]. Превентивное назначение ритуксимаба при низкой активности ADAMTS13 в ремиссии уменьшает частоту рецидивов ТТП в 85% случаев, после превентивного назначения ритуксимаба активность ADAMTS13 восстановилась у 37% больных ТТП в ремиссии [38].

## Циклоспорин А

Циклоспорин А ингибирует активацию Т-клеток, экспрессию рецепторов и продукцию интерлейкина-2, способного подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [39]. Опыт применения циклоспорина А основывается либо на отдельных клинических описаниях, либо на серии наблюдений. Сообщается об успешном применении циклоспорина А у больного ТТП, перенесшего 18 обострений заболевания, не ответившего на терапию преднизолоном, ТПО, спленэктомии, у которого ремиссии при очередных обострениях достигались только после назначения циклоспорина [40].

В серии наблюдений из 18 больных ТТП после дополнительного назначения циклоспорина А в дозе 2–3 мг/кг дважды в день к терапии ТПО и ГКС ремиссия достигнута у 89% больных, причем клиническое улучшение коррелировало с увеличением активности в плазме ADAMTS13 и уменьшением концентрации ингибитора ADAMTS13, у 14% развился рецидив во время проведения терапии циклоспорином А, у 33% после ее прекращения [39]. В то же время циклоспорин А сам по себе может вызвать тромботическую микроангиопатию, не связанную с ТТП [21], и кумулировать при почечной недостаточности.

## Бортезомиб

Бортезомиб ингибирует химотрипсинную активность протеасомы 26S, которая катализирует расщепление основных белков и регулирует их внутриклеточную концентрацию. Ингибируя протеасому 26S, бортезомиб вызывает торможение протеолиза, апоптоз. Эффективность бортезомиба при пТТП обусловлена его действием на В-лимфоциты и плазматические клетки через апоптоз и ингибицию антигенпрезентирующих дендритных клеток [41]. Когда оказывается неэффективной терапия ритуксимабом, ингибирующим только функцию В-лимфоцитов, которые экспрессируют CD20, бортезомиб может подавить продукцию антител к ADAMTS13 долгоживущими плазматическими клетками, что объясняет в ряде случаев эффективность бортезомиба при неэффективности ритуксимаба [42]. Бортезомиб назначается по схеме, принятой для лечения множественной миеломы: внутривенно или подкожно в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8, 11-й дни и повторяется каждый 21 день [21]. В серии наблюдений за 6 больными с рефрактерной ТТП, не ответившими на терапию ТПО, ГКС и ритуксимабом, от острого коронарного синдрома умер 1 больной, у 5 остальных достигнута клиническая ремиссия, количество тромбоцитов крови нормализовалось на 3, 6, 12, 21 и 29-й дни соответственно, у всех нормализовалась активность ADAMTS13 [42].

## Спленэктомия

В одном из первых анализов эффективности спленэктомии при ТТП, приведенном в 1978 г., один из 4 больных умер спустя 7 дней после операции, 3 человека выжили, и при сроке наблюдения от 1 до 5 лет у них не отмечено рецидивов [43]. По данным G. Veltman и соавт. [44], проанализировавших собственный опыт и результаты 8 других исследований, опубликованных в литературе с 1980 по 1995 г. (суммарно включены 92 больных ТТП, которым после лечения ТПО и циклоспорином выполнялась спленэктомия в острой фазе или при рецидивах заболевания), выживаемость колебалась от 35 до 100%, при этом увеличивался срок безрецидивной выживаемости. Однако, учитывая, что в те годы не имелось возможности определять активность ADAMTS13, вызывает сомнения точность установления диагноза ТТП. В ретроспективном анализе серии работ с участием 33 больных, которым выполнена спленэктомия, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 70% [45]. Анализ 18 работ с участием 87 больных, у которых спленэктомии выполняли при рецидивах ТТП, и 15 работ ( $n=74$ ), в которых спленэктомии выполняли при резистентном течении ТТП, показал, что количество осложнений (соответственно 6 и 10%) и смертность (1,2 и 5%) меньше при рецидивах, чем при рефрактерном течении ТТП. Частота рецидивов после спленэктомии – 17% при рецидивирующем течении и 8% – при рефрактерном. Минимальным стало количество осложнений при выполнении спленэктомии с помощью лапароскопической техники [46].

## N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин (АЦ) является N-ацетиловым производным природной аминокислоты L-цистеина и используется в качестве муколитика. За счет наличия свободной сульфгидрильной группы АЦ разрывает бисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполимеризации мукопротеидов и способствует уменьшению вязкости бронхиального секрета [47]. Этим же принципом обусловлено применение АЦ для лечения ТТП: свободные сульфгидрильной группы способны разрывать также бисульфидные связи в мультимерах vWF [48]. В работах *in vitro* показано, что АЦ дозозависимо уменьшает количество растворенных в плазме мультимеров vWF. Этот эффект обусловлен уменьшением числа межцепочечных бисульфидных связей, связывающих тромбоциты и А<sub>1</sub>-домен. АЦ также ингибирует агрегацию тромбоцитов, зависящую от vWF, и связывание коллагена. Инъекции АЦ мышам, дефицитным по ADAMTS13, приводили к быстрому разрешению тромбов в мезентериальных венах и уменьшению содержанию в плазме мультимеров vWF [49]. В экспериментах на мышах, дефицитных по ADAMTS13 (ADAMTS13<sup>-/-</sup>), ТТП-подобный синдром инициировали инъекцией рекомбинантного vWF. Введение за 15 мин до инъекции рекомбинантного vWF АЦ в дозировке 800 мг/кг предупреждало развитие тромбоцитопении, анемии, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке, мультимеров vWF в плазме и образование некрозов в миокарде по сравнению с контрольной группой животных, получивших вместо АЦ солевой раствор. Это протективное действие АЦ не регистрировалось, если препарат вводился уже после рекомбинантного vWF [48].

В клинической практике часто невозможно предсказать развитие ТТП, и препараты вводятся не профилактически, а с целью лечения уже возникшего заболевания. Первое клиническое применение АЦ описали G. Li и соавт. [50] у 44-летней женщины с рефрактерным течением ТТП, у которой перед этим не получено ответа на трансфузии СЗП, ТПО и ГКС. После очередного ТПО ей ввели внутривенно в течение часа N-АЦ в дозировке 150 мг/кг, что привело через 18 ч к увеличению количества тромбоцитов, прояснению сознания. Терапию АЦ в дозе 150 мг/кг через каждые 17 ч наряду с ГКС и ТПО продолжали в течение 10 дней, на 28-й день активность ADAMTS13 составила 65%, на 30-е сутки пациентка выписана в состоянии ремиссии.

G. Cabanillas и соавт. [51] описали случай 51-летнего больного пТТП, у которого после 4 мес терапии, включавшей ТПО, ГКС, ритуксимаб, циклоспорин, азатиоприн, винкристин, сохранялась тромбоцитопения ниже  $10 \times 10^9/\text{л}$ , к терапии добавлен АЦ в дозировке 150 мг/кг в течение 10 дней, что привело к нормализации количества тромбоцитов, и больной выписан. Еще 3 случая успешной терапии АЦ в дозе 300 мг/сут при неэффективности лечения ТПО и иммуносупрессии больных ТТП описали израильские авторы [52]. Иная тактика использована авторами из Испании, которые при рефрактерном к ГКС и ТПО течении ТТП применили АЦ сначала по 75 мг/кг 2 раза в день внутривенно, а после достижения ремиссии и выписки больного из стационара продолжили терапию АЦ по 600 мг/сут перорально.

## Arc1779

Arc1779 – первый препарат, предназначенный для таргетной терапии ТТП. Arc1779 – это аптамер (олигомерный дезоксирибонуклеотид), специфически связывающий А<sub>1</sub>-домен vWF. Он вводился в виде постоянной внутри-

венной инфузии. Начато плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором в соотношении 3:1 (Arc1779:плацебо) предполагалось рекрутировать 100 больных ТТП. Однако исследование прекращено по инициативе спонсора по финансовым соображениям после включения в него первых 9 больных, из которых 7 получили Arc1779 и 9 – плацебо. Клинический ответ на 14-й день терапии достигнут у 4 из 7 больных в группе Arc1779 и ни у одного в группе плацебо. Введение Arc1779 приводило к уменьшению в крови количества сайтов А<sub>1</sub>-домена vWF, степень которого коррелировала с концентрацией в крови Arc1779. Однако малое число больных, включенных в исследование, не позволило сделать окончательный вывод об эффективности препарата [53]. В то же время это исследование подтвердило перспективность подобного подхода к терапии ТТП и послужило основанием для дальнейших исследований в этом направлении.

## Каплацизумаб

Каплацизумаб – препарат II поколения, разработанный как продолжение исследований, начатых с Arc1779. Каплацизумаб – гуманизированный двухвалентный фрагмент иммуноглобулина (Ig) с вариабельным доменом, воздействует на домен А<sub>1</sub> vWF, предотвращая взаимодействие с рецептором гликопротеина тромбоцитов Ib-IX-V и в последующем препятствует микрососудистому тромбозу [54]. Каплацизумаб ингибирует взаимодействие тромбоцитов с vWF и адгезию тромбоцитов только в условиях большой скорости сдвига, наблюдаемой в мелких сосудах, и значительно в меньшей степени – при малой скорости сдвига, что объясняет значительно меньший риск кровотечения по сравнению с другими дезагрегантами (ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, абцисимабом) [55]. Доклинические исследования, выполненные на обезьянах, показали, что в системном кровотоке каплацизумаб связывает и нейтрализует активность vWF в течение 5 мин. После внутривенного введения здоровым волонтерам каплацизумаб показал нелинейную фармакокинетику, распределяясь по двухкамерной фармакокинетической модели. При подкожном введении каплацизумаба его максимальная концентрация в крови достигается через 6–7 ч, период полужизни составляет 16–27 ч [56]. Комплекс каплацизумаба с vWF – это основная циркулирующая форма каплацизумаба, он распределяется в печени, где, как и несвязанный vWF, быстро катаболизируется ретикулоэндотелиальной системой [57, 58]. Элиминация каплацизумаба осуществляется печенью и почками [56]. Каплацизумаб вводят первый раз внутривенно 10 мг, затем ежедневно подкожно по 10 мг в течение не менее 30 дней после окончания ежедневного ТПО. Этот режим дозирования обеспечивает стойкую блокаду опосредованной vWF адгезии тромбоцитов у больных пТТП [59].

Проведены 2 рандомизированных исследования, сравнивающих эффективность терапии каплацизумабом со стандартной терапией ТТП.

В исследовании II фазы TITAN [60] включены 75 больных ТТП. Пациенты рандомизированы на 2 группы: перед первым ТПО 1-я группа ( $n=36$ ) получала каплацизумаб по 10 мг внутривенно, 2-я ( $n=39$ ) – плацебо в дополнение к стандартной терапии. В дальнейшем вместе со стандартной терапией ТТП 1-я группа получала каплацизумаб подкожно по 10 мг/сут, 2-я – плацебо. В результате в группе каплацизумаба отмечено статистически значимое уменьшение интервала до «тромбоцитарного ответа»: количество тромбоцитов вернулось к нормальным значениям в течение 3 дней в группе каплацизумаба и лишь через 5 дней –

в группе плацебо. После ежедневных ТПО лечение каплацизумабом ассоциировалось с большей частотой достижения полной ремиссии, чем плацебо (81% против 46%). Обострение ТТП зафиксировано у 8,3% в группе каплацизумаба и 28,2% в группе плацебо. При дальнейшем *post hoc*-анализе выявлено также уменьшение в группе каплацизумаба по сравнению с плацебо частоты тромбоэмболических осложнений, обострений и смертности, связанной с ТТП.

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы HERCULES [54] включены 145 больных ТТП, которые получали либо каплацизумаб 10 мг ( $n=72$ ), либо плацебо ( $n=73$ ) в дополнение к ежедневному ТПО и иммуносупрессивной терапии. Первая инъекция каплацизумаба 10 мг или плацебо делалась внутривенно перед первым ТПО, затем ежедневно вводили подкожно каплацизумаб по 10 мг или плацебо на все время проведения ТПО и затем 30 дней спустя. ТПО в объеме 0–1,5 ОЦП проводили до того, как в течение 2 дней отмечено количество тромбоцитов крови более  $150 \times 10^9/\text{л}$ . В группе каплацизумаба по сравнению с плацебо было короче время до нормализации количества тромбоцитов [медиана 2,69 (95% ДИ 1,89–2,83) дня против 2,88 (95% ДИ 2,68–3,56) дня], в 1,55 раза чаще достигался «тромбоцитарный ответ», у получавших каплацизумаб не зафиксировано ни одного случая рефрактерного заболевания, в группе плацебо рефрактерное течение выявлено у 3 больных. В группе каплацизумаба по сравнению с плацебо было меньше смертей, обусловленных ТТП (0 против 3), рецидивов во время лечения (3 против 28), меньше инцидентность тромбоэмболических осложнений (12,7% против 49,3%). Лечение каплацизумабом ассоциировалось с уменьшением на 38% количества дней, когда проводился ТПО (5,8 дня против 9,4 дня), на 41% сокращением объема ТПО, на 65% уменьшением продолжительности пребывания в отделении реанимации (3,4 дня против 9,7 дня), на 31% продолжительности пребывания в стационаре (9,9 дня против 14,4 дня). Побочные эффекты в виде кровотечения легкой или умеренной степени, как при болезни Виллебранда, зарегистрированы у 46 (65%) больных в группе каплацизумаба и 35 (48%) в группе плацебо.

В 2018 г. каплацизумаб одобрен для лечения пТТП в Евросоюзе, а в 2019 г. – в США [61, 62]. Каплацизумаб кардинально изменил лечение острого приступа ТТП, позволяя в течение 1–2 дней повысить количество тромбоцитов крови, привести к исчезновению клинической симптоматики. Однако каплацизумаб не увеличивает активность ADAMTS13, поэтому необходимо ее мониторировать: если она остается низкой, то после прекращения введения каплацизумаба возможен рецидив заболевания. В исследовании HERCULES у 8% больных, получавших каплацизумаб, после отмены препарата развился рецидив, у всех этих пациентов при отмене каплацизумаба активность ADAMTS13 < 10% [54]. Поэтому при лечении каплацизумабом одновременно проводится иммуносупрессивная терапия ГКС, ритуксимабом, которые позволяют подавить продукцию антител к ADAMTS13 и повысить плазменную активность ADAMTS13.

В этой связи оправданной представляется тактика, предложенная немецкими авторами, которые прекращали терапию каплацизумабом не спустя 30 дней после прекращения ТПО, а после достижения плазменной активности ADAMTS13 > 10%, что отмечено у 35 из 60 больных. У 10 лиц такое раннее прекращение терапии каплацизумабом позволило сэкономить 386 доз каплацизумаба [63].

Согласно рекомендациям ISTH, принятым в 2020 г. [64], каплацизумаб может быть назначен уже до исследования активности ADAMTS13 у больных с подозрением на ТТП,

у которых высока вероятность (>90%) подтверждения диагноза согласно Plasmic Score или French Score и есть возможность вскоре измерить активность ADAMTS13. Если в последующем при исследовании активность ADAMTS13 диагноз ТТП не будет подтвержден, то каплацизумаб отменяется. Препарат не назначается в ситуациях, когда вероятность диагноза ТТП низка либо отсутствует возможность исследовать активность ADAMTS13. В российских реалиях мы не рекомендуем начинать терапию каплацизумабом до подтверждения диагноза ТТП с помощью исследования активности ADAMTS13, поскольку имеющийся опыт свидетельствует о гипердиагностике ТТП. В настоящее время каплацизумаб не зарегистрирован в Российской Федерации, и больные могут получать его только в рамках программы раннего доступа.

### Рекомбинантный ADAMTS13 при пТТП

Несмотря на то что при пТТП ингибирующие антитела нейтрализуют ADAMTS13, имеются данные о том, что введенный *in vitro* в пробирку с плазмой больных пТТП рекомбинантный ADAMTS13 (rADAMTS13) может преодолеть действие ингибитора и восстановить функциональную активность металлопротеазы [65]. Доза rADAMTS13 линейно коррелировала с титром ингибитора вплоть до 10 единиц Бетесда. Выведено даже уравнение, по которому можно рассчитать дозу rADAMTS13, чтобы преодолеть ингибитор:

$$EC50=0,733+0,4077 \times TI,$$

где EC50 – количество rADAMTS13, необходимого для восстановления 0,5 МЕ/мл активности ADAMTS13 в плазме, TI – титр ингибитора ADAMTS13. Например, для больного массой тела 70 кг расчетный ОЦП составил 3,3 л, TI – 5 BU/мл, чтобы достичь плазменную активность ADAMTS13, равную 0,5 МЕ/мл, необходимо ввести 9150 МЕ rADAMTS13 (130 МЕ/кг) [65].

Другим подходом является применение модифицированного rADAMTS13. Антитела, направленные против ADAMTS13, связываются со спейсерным доменом металлопротеазы. Изменение экзосайта спейсерного домена ADAMTS13 приводит к образованию фермента, который резистентен к действию антител, но сохраняет функциональную активность. Разработаны два мутантных варианта ADAMTS13, которые сохранили специфическую активность против субстрата VWF73, но резистентны к действию анти-ADAMTS13-антител, однако клинические исследования этих препаратов пока не проводились [66].

Третий подход к применению rADAMTS13 при пТТП – это использование «транспортного средства», которое доставит rADAMTS13, защитив его от действия ингибитора. В качестве такого «транспортного средства» предложено использовать тромбоциты [67]. Человеческие и мышиные тромбоциты осуществляют эндоцитоз ADAMTS13 *ex vivo*. Поглощенный rADAMTS13 остается интактным и сохраняется в  $\alpha$ -гранулах, при выделении из тромбоцитов rADAMTS13 дозозависимо эффективно ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитов, нагруженных rADAMTS13, мышам, дефицитным по ADAMTS13 (ADAMTS13<sup>-/-</sup>), уменьшает образование тромбов в мезентериальных артериях после повреждающего действия хлорида железа, которое вызывает тромбозы вследствие активации тромбоцитов. Эффекты также изучены в эксперименте *ex vivo*, в котором к цельной крови, состоящей из отмытых эритроцитов и лейкоцитов здоровых людей, помещенных в плазму больных пТТП, добавляли тромбоциты, нагруженные rADAMTS13, в качестве контроля

использовали тромбоциты, не нагруженные rADAMTS13. К смеси тромбоцитов и крови добавляли очищенный vWF и пропускали через волокна, поверхность которых покрыта коллагеном. Добавление тромбоцитов, нагруженных rADAMTS13, уменьшало аккумуляцию тромбоцитов на поверхности коллагена, оказывая антитромботический эффект. Нагруженные ADAMTS13 тромбоциты можно будет использовать в будущем как лекарственное средство при пТТП [67].

### Иное лечение

*Переливание эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК).* При гемолизе и уменьшении концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л показано переливание ЭСК. Триггер для трансфузий ЭСК может быть повышен до 100 г/л у кардиологических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или в связи с другими клиническими ситуациями. Необходимо проводить терапию фолатами при активном гемолизе.

*Переливание концентратов тромбоцитов.* Переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличить частоту рецидивов [68]. Переливание тромбоцитов возможно только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме (кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и другие) либо перед выполнением инвазивных процедур.

*Дезагрегантная терапия.* По данным Итальянской кооперативной группы, включившей в исследование 72 больных ТТП, в группе лиц, которым проводили лечение ТПО, ГКС и дезагрегантами, в течение первых 15 дней отмечена ниже смертность, хотя статистически и незначимо, чем среди больных, которых лечили только ТПО и ГКС (2,8% против 13,5%). Кроме того, у лиц, в течение года получавших дезагрегантную терапию тиклопедином, была меньше частота рецидивов, чем у больных, не получавших дезагреганты (6,25 и 21,4%) [69]. Поэтому целесообразен прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–100 мг/сут) после восстановления количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

*Низкомолекулярные гепарины (НМГ).* Риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной иммобилизации, в связи с чем показана профилактика НМГ после восстановления количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

### Ведение пациенток с ТТП во время беременности

Беременность – один из наиболее частых триггеров ТТП. Даже при подозрении на ТТП у пациенток необходимо начинать лечение ТПО до получения результата исследования на ADAMTS13. Объем и кратность ТПО определяются тяжестью ТТП. При необходимости ТПО выполняется ежедневно или дважды в день. Может быть проведена пульс-терапия метилпреднизолоном для достижения клинического улучшения, затем назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг. Может быть добавлен азатиоприн, который не проникает через плацентарный барьер. При достижении клинического улучшения или ремиссии продолжается лечение ТПО до 20-й недели раз в 2 нед, далее – еженедельно до 6-й недели после родов. Желательно мониторировать плазменную активность ADAMTS13 ежемесячно, цель – активность ADAMTS13 > 10%. При достижении количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  добавляется НМГ.

В редких случаях при рефрактерном течении пТТП у беременных возможно добавление ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 нед). Ритуксимаб относится к препаратам категории С по шкале рисков применения у беременных

[70]. Терапию ритуксимабом желательно прекратить за 12 мес до наступления беременности [71]. Имеются сообщения о единичных случаях либо наступления беременности у женщин, принимающих ритуксимаб, либо о назначении ритуксимаба при рефрактерном течении ТТП во время беременности [71]. При анализе 74 беременностей у 55 женщин с множественным склерозом, принимавших ритуксимаб в 65 случаях до гестации и в 9 случаях – в I триместре, не выявлено побочного влияния препарата на исходы беременности [72]. Ритуксимаб не приводит к развитию врожденных пороков плода, даже когда вводится в I триместре беременности или непосредственно перед зачатием [73]. Ритуксимаб, содержащий IgGκ, проникает через плацентарный барьер [74]. Селективный транспорт IgG через плаценту в фетальную циркуляцию через плаценту осуществляется через неонатальные FcRn-рецепторы плаценты [75]. Очень низкие концентрации ритуксимаба в фетальной циркуляции обнаруживаются в I триместре. Концентрация медленно повышается во II триместре, достигая максимальной к 26-й неделе гестации. Максимальное проникновение ритуксимаба отмечается в последние 4 нед беременности [75]. При анализе [76] 13 случаев применения ритуксимаба непосредственно перед зачатием и во время беременности у новорожденных отмечалась деплеция В-лимфоцитов, прежде всего, когда он применялся во II и III триместрах, по другим данным, лимфопения выявлялась у новорожденных в 39% случаев, нормализация количества В-лимфоцитов отмечалась к 6 мес жизни [77]. Во всех случаях лимфопения была транзиторной, поскольку ритуксимаб не влияет на предшественники В-клеток у новорожденных, в результате у них происходит быстрое восстановление В-лимфоцитов. Отсутствие инфекционных осложнений у новорожденных, несмотря на лимфопению, объясняется тем, что материнские Ig, проникающие через плаценту, защищают новорожденных от инфекционных осложнений [76]. В анализе исходов 153 беременностей, во время которых или непосредственно перед началом гестации женщины принимали ритуксимаб, установлено, что родились 90 детей, лишь у 4 новорожденных зафиксирована неонатальная инфекция, у 2 – врожденные мальформации (косоплосость, порок сердца) [78].

При применении подобной тактики ведения 12 беременных с пТТП, у которых было 20 беременностей, в случаях, когда диагноз ТТП известен до беременности, роды живыми детьми были в 75% случаев, когда диагноз ТТП установлен только во время беременности, – в 58% случаев, в остальных случаях зафиксировано либо прерывание беременности, либо потеря плода, не было материнской смертности [71].

### Особенности терапии ТТП у детей

Стандартом терапии пТТП у детей являются проведение ТПО и иммуносупрессивная терапия. ТПО, который должен быть начат незамедлительно при любом обоснованном подозрении на ТТП. ТПО проводят ежедневно в объеме 1–1,5 ОЦП до увеличения количества тромбоцитов более  $150 \times 10^9/\text{л}$  в течение 2 последовательных дней, нормализации ЛДГ и исчезновения клинической симптоматики. Некоторые исследователи рекомендуют постепенное увеличение интервалов между сеансами ТПО до нормализации активности ADAMTS13 для предотвращения рецидивов заболевания [5, 79, 80].

ГКС используют как дополнение к ТПО. Начальная дозировка варьирует от 1–2 мг/кг в сутки (преднизолон) до «пульс-терапии» метилпреднизолоном в дозировке 10–30 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Если через 4 дня терапии нет увеличения

количества тромбоцитов и нормализации ЛДГ, или при обострении заболевания (тромбоцитопения ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  в течение 2 последовательных дней), больной считается рефрактерным, к терапии добавляется ритуксимаб.

Терапия ритуксимабом проводится параллельно с ТПО, однако, учитывая, что препарат удаляется с плазмой, рекомендуются введение ритуксимаба сразу после окончания процедуры ТПО в дозе  $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  и укорочение интервала между введениями до 3–4 дней [33].

При рефрактерности к терапии или развитии рецидива заболевания параллельно с ТПО используется бортезомиб. Режим введения бортезомиба –  $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни [81].

Описаны применение других иммуносупрессивных препаратов (циклоспорин, винкристин, циклофосфан, рапамицин) и проведение спленэктомии [80, 82]. Несмотря на то что клиническая ремиссия ТТП достигается при активности ADAMTS13 > 10%, отсутствие полной нормализации активности фермента свидетельствует о персистенции ингибитора и высоком риске рецидива. Конечной целью терапии является долгосрочная элиминация ингибитора.

Существенным прогрессом в снижении ранней смертности должна стать интеграция в протоколы терапии ТТП у детей каплацизумаба. Педиатрические пациенты с ТТП не включались в клинические исследования по оценке эффективности каплацизумаба. Имеются единичные клинические сообщения о применении каплацизумаба в педиатрической практике [83, 84]. Поэтому дозы и режимы введения каплацизумаба у детей старше 2 лет и подростков основываются на данных фармакодинамической/фармакокинетической модели препарата у взрослых. Рекомендуется для детей 2–12 лет и подростков 12–18 лет массой тела 40 кг и более вводить 10 мг/сут, а при массе тела менее 40 кг – 5 мг/сут [59, 62].

При концентрации гемоглобина ниже 70–80 г/л показаны трансфузии ЭСК, показания у каждого конкретного ребенка определяются темпами уменьшения концентрации гемоглобина, клинической переносимостью анемии и значениями ретикулоцитоза. Трансфузии концентратов тромбоцитов возможны только при жизнеугрожающих кровотечениях и никогда не применяются профилактически.

## Прогноз

Ранняя летальность при ТТП во время лечения с помощью ТПО может достигать 10% [85]. С высокой смертностью ассоциируются: отсутствие нормализации количества тромбоцитов к 7-му дню лечения, уменьшения сывороточной концентрации ЛДГ к 5-му дню лечения, гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, повышенная концентрация тропонина крови, компонентов комплемента C5b-9, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, гиперфибриногенемия [86]. Даже после успешного лечения острого приступа ТТП и достижения ремиссии возможны рецидивы. Частота рецидивов пТТП составляет 8–37% [32, 35, 87–90], а срок рецидива колеблется от 23 до 29 мес [32, 35, 87–89]. В течение 10 лет рецидив возникал у каждого 3-го больного, пережившего обострение ТТП [91]. Среди больных ТТП, у которых достигнута клиническая ремиссия, активность ADAMTS13 < 10% выявлялась в 7,7–27% случаев [37, 90]. Опасность сохранения низкой активности ADAMTS13 особенно высока при проведении терапии каплацизумабом, когда в результате лечения улучшается самочувствие больного, нормализуется количество тромбоцитов, ЛДГ и гемоглобина, но, если к моменту прекращения лечения каплацизумабом в результате иммуносупрессивной терапии не повысится плазменная активность ADAMTS13,

после отмены препарата возникнет обострение заболевания. Низкая плазменная активность ADAMTS13 и возраст являются предикторами рецидива ТТП, риск выше у молодых с низкой активностью ADAMTS13, чем у пожилых больных: например, в 40 лет при активности ADAMTS13 < 1% риск рецидива – 12%, а в 40 лет при активности ADAMTS13 < 50% – всего 1,2%, в 20 лет при активности ADAMTS13 < 1% – 46%, а в 20 лет и активности ADAMTS13 < 50% – 8,2% [92]. Низкая активность ADAMTS13 является также фактором риска ишемического инсульта у больных ТТП в состоянии ремиссии [37, 93]. Ишемический инсульт развился у 13,1% лиц после перенесенной ТТП, медиана времени после приступа составила 3,08 года, частота этого осложнения была в 5 раз больше ожидаемой для общей популяции населения, соответствующей по полу и возрасту (13,1% против 2,6%) [37]. Инсульт не возникал при нормальной активности ADAMTS13, но фиксировался у 27% больных с низкой активностью ADAMTS13 [37]. Поэтому цель терапии пТТП достижение не только клинической, но и либо частичной (активность ADAMTS13  $\geq 20\%$ , но ниже нижней границы нормы), либо полной (активность ADAMTS13 выше нижней границы нормы) энзимной ремиссии.

Длительная выживаемость больных ТТП зависит от наличия сопутствующих заболеваний, таких как злокачественные опухоли, ВИЧ, инфекция, трансплантация органов, аутоиммунные заболевания. Среди 126 больных ТТП 10-летняя выживаемость больше у тех, у кого не имелось коморбидных состояний по сравнению с пациентами, у которых фиксировались сопутствующие заболевания (82 и 50% соответственно) [85]. Даже перенес острый приступ ТТП, в последующем умирали 19–21% больных [90, 94]. Возможные причины отсроченных летальных исходов обусловлены не столько рецидивами ТТП, сколько сохранявшимся дефицитом ADAMTS13 во время клинической ремиссии, что являлось причиной сердечно-сосудистых осложнений, ишемии органов при обострениях ТТП, а также коморбидными состояниями у больных ТТП [90]. У больных, перенесших острый приступ ТТП, повышен риск возникновения аутоиммунных заболеваний, чаще всего системной красной волчанки и синдрома Шегрена: 9,94% лиц заболевают в первые 5 лет после установки диагноза ТТП, 13,5% – спустя 10 лет и 25,9% – спустя 12 лет [95]. Частота системной красной волчанки у перенесших ТТП – 12% против 0,3% в популяции, артериальная гипертония встречалась почти в 2 раза чаще (40% против 23%), тяжелая депрессия – 9% против 6% в популяции [90]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных ТТП. У переживших приступ ТТП пациентов была в 2 раза больше частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений, чем в общей популяции [96]. При анализе 15 504 госпитализаций больных ТТП описаны такие сердечно-сосудистые осложнения, как сердечная недостаточность (8,3%), острый коронарный синдром (6,4%), суправентрикулярная тахикардия (5,9%), желудочковая тахикардия (2%), кардиогенный шок (0,5%), кардиомиопатия (0,1%), атриовентрикулярная блокада (0,2%) миокардит и/или перикардит (0,3%), сердечный арест (1,9%) [97]. Частота сердечно-сосудистых осложнений возрастает у больных старше 55 лет [97]. Независимым предиктором смерти пациентов с ТТП считается острый коронарный синдром. Факторами риска развития острого коронарного синдрома у больных ТТП являются пожилой возраст, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца в анамнезе [98].

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

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

**Список сокращений**

АЦ – ацетилцистеин  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ДИ – доверительный интервал  
 КСП – криосупернатантная плазма  
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
 НМГ – низкомолекулярные гепарины  
 ОЦП – объем циркулирующей плазмы  
 пТТП – приобретенная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
 СЗП – свежезамороженная плазма

ТПО – терапевтический плазмообмен  
 ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
 ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты крови  
 ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM  
 Ig – иммуноглобулин  
 rADAMTS13 – рекомбинантный ADAMTS13  
 vWF – фактор фон Виллебранда

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- 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
- 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
- Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transf Apher Sci.* 2019;58(3):273-7. DOI:10.1016/j.transci.2019.04.012
- Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28-31. DOI:10.4161/org.7.1.14027
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7. DOI:10.1056/NEJM199108083250604
- Henon P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinical results of a French controlled trial. *Transfus Sci.* 1992;13(1):63-72. DOI:10.1016/0955-3886(92)90123-X
- Von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-8. DOI:10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
- Rock G, Shumak KH, Sutton DMC, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol.* 1996;94(2):383-6. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1800.x
- Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transf Apher Sci.* 2007;36(1):57-67. DOI:10.1016/j.transci.2006.05.014
- Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher.* 2001;16(1):19-22. DOI:10.1002/jca.1003
- Stefanello B, De Paula EV, Orsi FA, et al. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective evaluation. *J Clin Apher.* 2014;29(6):311-5. DOI:10.1002/jca.21336
- Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma Thomas. *Transfusion.* 2006;46:74-9. DOI:10.1111/j.1537-2995.2006.00674.x
- Rock G, Ahluwalia N, Anderson D. Metalloprotease levels are variably altered in thrombotic thrombocytopenic patients at presentation and after plasma exchange with either cryosupernatant plasma or fresh frozen plasma. *Blood.* 2001;102:539a.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29(3):148-67. DOI:10.1002/jca.21302
- Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220-6. DOI:10.1007/s12254-018-0429-6
- Scully M, Hunt BJ, 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
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
- Thejeel B, Garg AX, Clark WF, et al. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623-30. DOI:10.1002/ajh.24339
- Azoulay E, Bauer PR, 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
- Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15. DOI:10.1007/s12185-017-2264-7
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7. DOI:10.1182/blood-2014-11-551580
- Bell WR, Ness PM, Kickler TS, 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
- Toyoshige M, Zaitsu 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
- Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):591-6. DOI:10.1007/s00277-009-0877-5
- Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawatt 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
- George JN, Woodson RD, Kiss JE, 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
- Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: A study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit.* 2005;27(6):785-92. DOI:10.1097/01.ftd.0000184162.60197.c1
- Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;15(5):821-30. DOI:10.1093/annonc/mdh176
- 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
- Sadler JE. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181-8. DOI:10.1182/blood-2017-04-636431
- Westwood JP, 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
32. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53. DOI:10.1182/blood-2011-03-341131
  33. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, 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
  34. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* 2002;71(2):105-8. DOI:10.1002/ajh.10204
  35. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-11. DOI:10.1097/CCM.0b013e31822e9d66
  36. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-61. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x
  37. 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
  38. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53. DOI:10.1182/blood-2018-04-840090
  39. Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: Long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* 2007;139(3):486-93. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06819.x
  40. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, et al. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol.* 1998;57(1):57-61. DOI:10.1002/(SICI)1096-8652(199801)57:1<57::AID-AJH10>3.0.CO;2-6
  41. Subklewe M, Sebelin-Wulf K, Beier C, et al. Dendritic Cell Maturation Stage Determines Susceptibility to the Proteasome Inhibitor Bortezomib. *Hum Immunol.* 2007;68(3):147-55. DOI:10.1016/j.humimm.2006.12.005
  42. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2016;173(5):779-85. DOI:10.1111/bjh.13993
  43. Rutkow IM. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and splenectomy: a current appraisal. *Ann Surg.* 1978;188(5):701-5. DOI:10.1097/0000658-197811000-00021
  44. Veltman GAM, Brand A, Leeksa OC, et al. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1995;70(5):231-6. DOI:10.1007/BF01784041
  45. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768-76. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x
  46. Dubois L, Gray DK. Splenectomy: Does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010;53(5):349-55.
  47. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, et al. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:721-9.
  48. Tersteeg C, Roodt J, van Rensburg WJ, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(8):1030-8. DOI:10.1182/blood-2016-09-738856
  49. Chen J, Rehemian A, Gushiken FC, 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/JCI141062
  50. Li GW, 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
  51. Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-Acetylcysteine for Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: More Evidence of a Promising Drug. *Am J Ther.* 2016;23(5):e1277-9. DOI:10.1097/MJT.0000000000000386
  52. 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
  53. Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, et al. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012;87(4):430-2. DOI:10.1002/ajh.23106
  54. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New Engl J Med.* 2019;380(4):335-46. DOI:10.1056/nejmoa1806311
  55. Masias C, Cataland SR. Novel therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pr Thromb Haemost.* 2018;2(1):19-26. DOI:10.1002/rth2.12066
  56. Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(15):1639-42. DOI:10.1007/s40265-018-0989-0
  57. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: Connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019-28. DOI:10.1182/blood-2014-06-528406
  58. Van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. *Blood.* 2008;112(5):1704-12. DOI:10.1182/blood-2008-01-133181
  59. Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):537-45. DOI:10.1080/17512433.2019.1607293
  60. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22. DOI:10.1056/NEJMoa1505533
  61. Le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, et al. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(11):1127-34. DOI:10.1080/14712598.2019.1650908
  62. European Medicines Agency E. Cablivi. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cablivi> Accessed: 11.06.2021.
  63. Volker LA, 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
  64. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
  65. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):936-44. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x
  66. Jian C, Xiao J, Gong L, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(16):3836-43. DOI:10.1182/blood-2011-12-399501
  67. Abdelgawwad MS, Cao W, Zheng L, et al. Transfusion of platelets loaded with recombinant ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13) is efficacious for inhibiting arterial thrombosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2018;38(11):2731-43. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311407
  68. Benhamou Y, Baudel JL, 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. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127-9. DOI:10.1002/ajh.23997
  69. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429-35. PMID: 9299856
  70. Vinet E, Pineau C, Gordon C, et al. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):587-92. DOI:10.1002/art.24462
  71. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211-9. DOI:10.1182/blood-2014-02-553131

72. Smith JB, Hellwig K, Fink K, et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e734. DOI:10.1212/NXI.0000000000000734
73. Harris C, Marin J, Beaulieu MC. Rituximab induction therapy for de novo ANCA associated vasculitis in pregnancy: a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):4-7. DOI:10.1186/s12882-018-0949-7
74. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365-9. DOI:10.1016/s0264-410x(03)00334-7
75. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, et al. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81-9. DOI:10.1530/ror.0.0040081
76. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, et al. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology*. 2011;50(4):806-8. DOI:10.1093/rheumatology/keq403
77. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(3):e453. DOI:10.1212/nxi.0000000000000453
78. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;123(11):1674-80. DOI:10.1182/blood-2013-11-538900
79. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018. DOI:10.1111/ejh.13107
80. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3:e537-e546. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30125-9
81. Maschan A, Petrova U, Kalinina I, et al. Bortezomib induces long-term remission in children with immune thrombotic thrombocytopenic purpura, refractory to plasma exchange, glucocorticoids, and rituximab: A report on two cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2020. DOI:10.1002/pbc.28818
82. Maschan M, Bobrynina V, Khachatryan L, et al. Control of thrombotic thrombocytopenic purpura by sirolimus in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and somatic N-RAS mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014. DOI:10.1002/pbc.25013
83. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, et al. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):2-3. DOI:10.1002/pbc.27737
84. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, et al. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1625-8. DOI:10.1007/s00467-019-04281-z
85. Lara PN, Coe TL, Zhou H, et al. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (multiple letters). *Am J Med*. 1999;107:573-9. DOI:10.1016/s0002-9343(00)00696-3
86. Staley EM, Cao W, Pham HP, et al. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(1):166-75. DOI:10.3324/haematol.2018.198275
87. Jasti S, Coyle T, Gentile T, et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: A report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-6. DOI:10.1002/jca.20172
88. De la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Spanish multicenter study. *Transf Apher Sci*. 2010;43(3):299-303. DOI:10.1016/j.transci.2010.09.018
89. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600. DOI:10.1182/bloodadvances.2017005124
90. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-9. DOI:10.1182/blood-2013-04-496752
91. Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):569-72. DOI:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00002
92. Jin M, Casper TC, Cataland SR, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol*. 2008;141(5):651-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07107.x
93. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Portegies MLP, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015;126(25):2739-46. DOI:10.1182/blood-2015-05-643338
94. George JN. TTP-long-term outcomes following recovery. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;(1):548-52. DOI:10.1182/asheducation-2018.1.548
95. Roriz M, Landais M, Desprez J, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1598. DOI:10.1097/MD.0000000000001598
96. Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, et al. Cardiovascular Disease Is a Leading Cause of Death in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Survivors. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):22-3. DOI:10.1182/blood-2020-138551
97. Balasubramaniam N, Yandrapalli S, Kolte D, et al. Cardiovascular Complications and Their Association With Mortality in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Med*. 2021;134(2):e89-97. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.06.020
98. Ellithi M, Khalil F, Gowda SN, et al. Acute Coronary Syndrome in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):4-5. DOI:10.1182/blood-2020-138482

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021



OMNIDOCTOR.RU