

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У БЕРЕМЕННЫХ: РОДРАЗРЕШАТЬ НЕЛЬЗЯ ПРЕРЫВАТЬ. ГДЕ ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

Галстян Г.М.^{1,2*}, Шмаков Р.Г.², Клебанова Е.Е.¹, Троицкая В.В.¹, Двирнык В.Н.¹, Сурин В.Л.¹, Пшеничникова О.С.¹, Познякова Ю.М.¹, Полушкина Е.С.², Гапонова Т.В.¹, Мамлеева С.Ю.¹, Пырегов А.В.², Рогачевский О.В.², Сысоева Е.П.¹, Цветаева Н.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Беременность — один из наиболее частых триггеров наследственной и приобретенной форм тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

Цель — разработать тактику лечения беременных женщин с ТТП.

Материалы и методы. Изучены течение и исходы 12 беременностей у 10 женщин, больных ТТП (4 — врожденной ТТП и 6 — приобретенной ТТП). Исследовали активность ADAMTS13, наличие ингибитора ADAMTS13, генетических мутаций, осложнения во время беременности и при родах, тактику лечения ТТП, исходы беременностей.

Результаты. ТТП была ассоциирована с беременностью в 55,5 % всех случаев заболевания ТТП у женщин. При 5 беременностях, при которых диагноз ТТП был известен до беременности либо установлен на ранних сроках, проводили лечение ТТП на протяжении всей беременности. При врожденной форме выполняли трансфузии плазмы раз в 2 недели до 20-й недели беременности. Если сохранялась тромбоцитопения $< 150 \times 10^9/\text{л}$, а также после 20-й недели трансфузии плазмы проводили еженедельно, цель — достижение клинической ремиссии. При приобретенной ТТП проводили терапию глюкокортикостероидами и плазмообменами, в 1 случае — ритуксимабом, цель — достижение клинической ремиссии и активности ADAMTS13 $> 20\%$. В этой группе беременных было выполнено 1 кесарево сечение, в 4 случаях — вагинальные роды, родились 5 детей, в среднем 7,5 балла по шкале Апгар. При 7 беременностях, при которых ТТП впервые манифестировала на поздних сроках, диагноз устанавливался поздно, профилактические и лечебные мероприятия до родов не проводили. В этой группе было выполнено 2 прерывания беременности, 5 оперативных родоразрешений, отмечено 3 случая преэклампсии, 3 случая острого нарушения мозгового кровообращения, 1 внутрибрюшное кровотечение, 1 случай острой почечной недостаточности, двум женщинам проводили искусственную вентиляцию легких, был 1 случай антенатальной гибели плода, родились 4 детей, которых оценили по шкале Апгар в среднем в 5 баллов.

Заключение. Своевременно установленный диагноз, проводимые лечебные и профилактические мероприятия позволяют избежать осложнений во время родов у беременных с ТТП.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, беременность, плазмообмен, глюкокортикостероиды, трансфузии плазмы, родоразрешение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Познякова Ю.М., Полушкина Е.С., Гапонова Т.В., Мамлеева С.Ю., Пырегов А.В., Рогачевский О.В., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? Гематология и трансфузиология. 2021; 67(1): 42–61. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61>

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PREGNANCY. GIVING BIRTH OR NOT GIVING BIRTH, THAT IS THE QUESTION

Galstyan G.M.^{1,2*}, Shmakov R.G.², Klebanova E.E.¹, Troitskaya V.V.¹, Dvirnyk V.N.¹, Surin V.L.¹, Pshenichnikova O.S.¹, Pozdnyakova Yu.M.¹, Polushkina E.S.², Gaponova T.V.¹, Mamleeva S.Yu.¹, Pyregov A.V.², Rogachevskiy O.V.², Sysoeva E.P.¹, Tsvetaeva N.V.¹

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

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Pregnancy is one of the most frequent triggers of congenital and acquired forms of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Aim — to develop tactics for the treatment of pregnant women with TTP.

Results. TTP was associated with pregnancy in 55.5 % of all cases of TTP in women. In 5 pregnancies in which the diagnosis of TTP was known before pregnancy, or established in the early stages, TTP was treated throughout the pregnancy. In the congenital form, plasma transfusions were performed once every two weeks until the 20th week of pregnancy, or weekly, if thrombocytopenia $< 150 \times 10^9/L$ persisted. Plasma transfusions were performed weekly after the 20th week with the goal of achieving clinical remission. With acquired TTP, glucocorticosteroids and plasma exchanges were used as treatment, in 1 case — rituximab, with the aim of achieving a clinical remission and an ADAMTS13 activity > 20 %. In this group of pregnant women, 1 caesarean section was performed and there were 4 cases of vaginal deliveries, with a total of 5 children being born with an average Apgar score of 7.5. In 7 pregnancies in which TTP first manifested late, leading to a delayed diagnosis, preventive and curative measures were not carried out before delivery. In this group there were 2 abortions of pregnancy, 5 surgical deliveries, 3 cases of preeclampsia, 3 acute cerebral circulatory disorders, 1 intraabdominal bleeding, 1 case of acute renal failure, with two women undergoing mechanical ventilation. There was 1 case of antenatal fetal death, with a total of 4 children being born, who were assessed on the Apgar scale with an average of 5 points.

Conclusion. Timely diagnosis as well as ongoing therapeutic and preventive measures help to avoid complications during childbirth in pregnant women with TTP.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, pregnancy, plasma exchange, plasma transfusion, glucocorticosteroids, delivery

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Shmakov R.G., Klebanova E.E., Troitskaya V.V., Dvirnyk V.N., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Pozdnyakova Yu.M., Polushkina E.S., Gaponova T.V., Mamleeva S.Yu., Pyregov A.V., Rogachevskiy O.V., Sysoeva E.P., Tsvetaeva N.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 67(1): 42–61 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61>

Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — орфанное заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем. В основе патогенеза ТТП лежит функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13, расщепляющей высо-

комолекулярный фактор фон Виллебранда. Диагноз ТТП устанавливают при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 < 10 %. Причиной низкой активности ADAMTS13 могут быть нарушение секреции либо функции этого фермента в результате мутации гена *ADAMTS13* при врожденной ТТП (синдром Апшоу — Шульмана), либо выработка антител, инги-

бирующих ADAMTS13, при приобретенной ТТП [1, 2]. Различные этиологические факторы приводят к развитию ТТП, среди них инфекция, аутоиммунные и онкологические заболевания, травма, хирургические вмешательства, лекарственные препараты, но особенно часто в качестве возможного этиологического фактора выделяют беременность. Беременность — один из наиболее частых триггеров наследственной и приобретенной форм ТТП. По данным французского государственного регистра тромботических микроангиопатий [3], среди 772 больных ТТП заболевание было ассоциировано с беременностью у 62 (8 %) женщин. По данным итальянского регистра [4], беременность явилась триггером ТТП в 15 (3,9 %) из 491 случая заболевания. Китайские авторы [5] выявили беременность в качестве триггера ТТП в 3,64 % случаев. Согласно данным регистра штата Оклахома (США), беременные составили 13,3 % (10 из 75 человек) всех больных ТТП [6]. Однако поскольку беременность является триггером ТТП только у женщин, частота этого этиологического фактора, привязанная к полу больных, значительно возрастает. Среди женщин, больных ТТП, частота заболевания, ассоциированного с беременностью, составила 6,5 % в Италии [4], 11,7 % — во Франции, 5,7 % — в Китае, 21,7 % — в Оклахоме [6]. Эта частота становится еще выше, если рассматривать беременность как этиологический фактор только у женщин детородного возраста: в Оклахоме она составила 27,8 % [6]. Инцидентность ТТП, ассоциированной с беременностью, составила 7 случаев на миллион родов в год в Израиле [7], а во Франции за два года при принятии 8909 родов ТТП была выявлена у 4 женщин, т. е. в 0,04 % случаев [8].

Феномен частого проявления первых симптомов ТТП во время беременности объясняется тем, что даже у здоровых женщин во втором и третьем триместрах и в раннем послеродовом периоде происходит повышенное высвобождение фактора фон Виллебранда и уменьшение активности ADAMTS13, в ряде случаев активность этого фермента уменьшается у них в норме до 21–29 % [9,10]. Активность ADAMTS13 в крови может уменьшаться во время беременности и под действием эстрогенов [11]. Поэтому при имеющейся генетической предрасположенности и/или появлении антител к ADAMTS13 заболевание нередко впервые клинически реализуется у женщин именно во время беременности, причем часто на поздних сроках беременности [12]. Низкая плазменная активность ADAMTS13 ассоциируется с осложненным течением беременности: при активности ADAMTS13 менее 25 % в 2,9 раза повышен риск обострения ТТП во время беременности или в раннем послеродовом периоде и в 1,2 раза выше риск выкидыша, а наличие антител к ADAMTS13 повышает в 6,6 раза риск обострения ТТП и в 4,1 раза — риск выкидыша [13]. По сравне-

нию с общей популяцией у беременных с приобретенной ТТП почти в 10 раз выше риск преэклампсии (3,2 % против 31,3 %) и в 15 раз выше риск тяжелой преэклампсии (1,2 % против 18,8 %) [14].

Возникновение выраженной тромбоцитопении, анемии, гемолиза, органной патологии у беременных нередко приводит к ошибочной диагностике HELLP-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, преэклампсии, острой жировой дистрофии печени [15], что побуждает акушеров прервать беременность «по медицинским показаниям». И это при том, что ТТП — потенциально курабельное заболевание, и тактика лечения позволяет сохранить беременность. Однако поздняя и ошибочная диагностика ТТП, а при установленном диагнозе ТТП тактика ведения беременных — это проблемы не только отечественной медицины. Во многих странах опыт диагностики и ведения беременных с ТТП невелик, имеются единичные клинические наблюдения [16–21]. Согласно регистру штата Оклахома (США) [14], с 1995 по 2013 г. наблюдали лишь 10 женщин с ТТП, у которых было 16 беременностей. Лишь в немногих странах имеются обобщенные результаты и разработаны рекомендации по ведению беременности у женщин с ТТП [12, 13, 22–24]. Опыт диагностики и ведения беременных с ТТП в России невелик. Опубликованы лишь единичные наблюдения отечественных авторов лечения беременных с ТТП [25]. Очевидно, таких случаев в России значительно больше, а принципы диагностики, наблюдения, лечения ТТП во время беременности, тактика подготовки к родам и родоразрешения беременных с ТТП в отечественной литературе не разработаны.

Цель настоящей работы — разработать тактику лечения беременных женщин с ТТП.

Материалы и методы

С 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было организовано определение активности ADAMTS13 в плазме у больных, у которых имелись признаки тромботической микроангиопатии.

Диагноз ТТП устанавливали на основании выявления характерной клинической картины, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии (анемия, уменьшение концентрации гаптоглобина сыворотки $\leq 0,25$ г/л, повышение сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 247 ед/л, обнаружение шизоцитов в мазке периферической крови, отрицательная прямая проба Кумбса) и уменьшения плазменной активности ADAMTS13 менее 10 %.

Определение активности ADAMTS13 проводили на базе экспресс-лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России. Плазма для исследования активности ADAMTS13 поступала из различных регионов России. Для исследования кровь собирали в пробирки с 3,2 %-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1, центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре -20°C в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставка замороженной плазмы в экспресс-лабораторию ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществлялась курьерской службой в холодовом контейнере. Активность ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Technozym® (Technoclon GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. При выявлении активности $< 10\%$ ADAMTS13 методом смешивания выявляли и определяли в Бетезда единицах (БЕ) титр ингибитора ADAMTS13. Для выполнения теста смешивания плазму больной предварительно подогревали до 56°C в течение 60 мин, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13. Затем смешивали плазму больной с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 и 4 : 1) и инкубировали в течение 2 ч, после чего определяли резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывали титр ингибитора [26–28].

У всех больных впервые диагностированной ТТП проводили генетический анализ для выявления мутаций в гене *ADAMTS13*. 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°C — 1 мин, 60 – 62°C — 1 мин, 72°C — 1–2 мин, 30 циклов). Продукты реакции анализировали при помощи электрофореза в 6 %-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с визуализацией в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. ПЦР-фрагменты для секвенирования очищали с использованием электрофореза в 6 %-ном ПААГ или на колонках Wizard (Promega, США). Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» ИМБ РАН с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM® 3100-Avant (Applied Biosystems, США). Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Москва). Анализ нуклеотидных последовательностей проводили вручную с помощью программ Bioedit и Vector. Для оценки патогенности найденного варианта гена *ADAMTS13* использовали программы PolyPhen-2 v. 2.2.2, PROVEAN v. 1.1.5, SIFT v. 6.2.1, MutationTaster и SpliceAI.

После подтверждения диагноза ТТП давали рекомендации по лечению; больных, находившихся в тяжелом состоянии, переводили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» беременные с ТТП наблюдались совместно с акушером-гинекологом. Первые два триместра беременности раз в 2 недели выполняли общий анализ крови, определяли сывороточную активность ЛДГ, плазменную активность ADAMTS13, в последнем триместре исследования выполняли еженедельно. При необходимости эти исследования выполняли чаще. Выполняли ультразвуковое обследование матери и плода. Больные также наблюдались в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, куда они переводились для проведения родов.

Статистический анализ. Результаты представлены в виде минимальных и максимальных значений, медианы.

Результаты

С июня 2019 г. по июнь 2021 г. диагноз ТТП был установлен у 26 взрослых больных (18 женщин, 8 мужчин), из них у 10 женщин ТТП была ассоциирована с беременностью, т.е. беременные с ТТП составили 38 % от всей популяции больных ТТП и 55,5 % от всех женщин с ТТП. Возраст больных на момент установления диагноза ТТП варьировал от 20 до 31 года (медиана — 28 лет). У 6 из 10 больных, у которых ТТП дебютировала на поздних сроках беременности, первоначально был ошибочно диагностирован HELLP-синдром. У 3 больных была первоначально диагностирована иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). В результате обследования среди беременных с ТТП у 4 (40 %) из 10 женщин диагностирована врожденная ТТП (синдром Апшоу — Шульмана), у 6 больных — приобретенная ТТП (табл. 1).

Беременность у женщин с врожденной ТТП

Врожденную ТТП следует заподозрить у больной с клиническими проявлениями тромботической микроангиопатии, у которой не определяется или имеется очень низкая активность ADAMTS13, не выявляются ингибирующие ADAMTS13 антитела, диагноз установлен в детском возрасте либо заболевание дебютировало у женщины во время первой беременности. У всех больных врожденной ТТП болезнь манифестировала во время первой беременности во втором-третьем триместрах (в частности, у больной ПБВ — на 21-й неделе, у больной ДАА — на 36-й неделе) (табл. 1) и проявилась выраженной тромбоцитопенией, геморрагическим синдромом, анемией. У всех больных первоначально был диагностирован HELLP-синдром, у двух из них беременность была прервана. У больной ДАА на сроке 36 недель было

Таблица 1. Данные о беременных с ТТП
Table 1. Information about pregnant women with TTP

№	ФИО Patient	Беременность Pregnancy	Возраст Age	Данные во время беременности/Data during pregnancy						Лечение/Treatment		Исходы беременности/Pregnancy outcomes		
				ADAMTS13			Срок беременности при диагностике ТТП Stage of pregnancy at time of diagnosis of TTP	Рit, $\times 10^9/L$	Hb, г/л g/L	ЛДГ, ед./л LDH, U/L	Трансфузии плазмы или ПО, мл Plasma transfusions or PEX	ИСТ или другая терапия IST or other therapy	Осложнения Complications	Исход, срок, нед. Outcome, term, wk
				Активность Activity	Ингибитор Inhibitor	Мутации Mutations								
1	ДАА DAA	1-я 1 st	20	7%	НО ND	Arg-1060Trp с.4143insA	36 нед. 36 wk	7	57	5800	28140	ГКС, RTX GCS, RTX	ОНМК, ИВЛ, ЗПТ Stroke, CMV, RRT	КС/КС 36
2	ПВВ PVV	1-я 1 st	28	< 5%	НО ND	НИ NI	21 нед. 21 wk	19	79	3884	4000	ГКС GCS	ОДН, ОПН ARF, AKI	ПБ/ТР 21
		2-я 2 nd	31	3%	НО ND	Arg-1060Trp Trp387Ser	до беременности before pregnancy	165	98	200	12335	Нет No	Нет No	КС/КС 34
3	ВЛС VLS	1-я 1 st	23	2%	НО ND	Arg-1060Trp	22 нед. 22 wk	3	101	720	2500	ГКС GCS	ОПН, антенатальная гибель плода AKI, antenatal death	КС/КС 22
4	КЮО KYU	1-я 1 st	30	0%	НО ND	с.4143insA	29 нед. 29 wk	26	85	904	Нет	ГКС GCS	ОПН, ПЭ, ВБК AKI, PE, IAH	КС/КС 29
5	КМА KMA	2-я 2 nd	31	98%	НО ND	НО ND	до беременности before pregnancy	203	91	200	34000	Нет No	Нет No	ВР/ВД 40
6	СДЮ SDYu	1-я 1 st	31	0%	1,8 БЕ 1.8 BU	НО ND	13 нед. 13 wk	11	49	662	38200	ГКС GCS	Нет No	ВР/ВД 38
		1-я 1 st	28	0%	4 БЕ 4 BU	НО ND	8 нед. 8 wk	16	84	8447	36400	ГКС, RTX GCS, RTX	Нет No	ВР/ВД 36
7	ВЕА VEA	2-я 2 nd	29	74%	НО ND	НО ND	до беременности before pregnancy	240	100	230	?	Нет No	Нет No	ВР/ВД 39

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

№	ФИО Patient	Беременность Pregnancy	Данные во время беременности/Data during pregnancy						Лечение/Treatment			Исходы беременности/ Pregnancy outcomes		
			Возраст Age	ADAMTS13		Срок беременности при диагностике ТТП Stage of pregnancy at time of diagnosis of TTP	Plt, $\times 10^9/L$	Hb, г/л g/L	ЛДГ, ед./л LDH, U/L	Трансфузии плазмы или ПО, мл Plasma transfusions or PEX	ИСТ или другая терапия IST or other therapy	Осложнения Complications	Исход, срок, нед. Outcome, term, wk	
				Активность Activity	Ингибитор Inhibitor									Мутации Mutations
8	ШЕС ShES	1-я 1 st	27	< 5%	6,7 БЕ 6.7 BU	НО ND	38 нед. 38 wk	15	54	2842	60080	ГКС, RTX GCS, RTX	ОНМК, ПЭ Stroke, PE	КС/VD 38
9	ПВА PVA	2-я 2 nd	24	0%	7,6 БЕ 7.6 BU	НО ND	26 нед. 26 wk	14	104	603	24000	ГКС, RTX, Капла GCS, RTX, Capla	ПЭ, ИВЛ, ОПН, ОНМК PE, CMV, AKI, stroke	КС/КС 26
10	ПЯА PYA	3-я 3 rd	39	3,1%	3 БЕ 3 BU	НО ND	14 нед. 14 wk	14	50	1209	10000	ГКС, RTX, Капла GCS, RTX, Capla	Галлюцинации Hallucinations	ПБ/TP 14

Примечание: Plt — тромбоциты крови, Hb — гемоглобин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПО — плазмообмен, ГКС — глюкокортикостероиды, RTX — ритуксимаб, КС — кесарево сечение, ПБ — прерывание беременности, ВР — вагинальные роды, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОДН — острая дыхательная недостаточность, НО — не обнаружены, БЕ — единицы Бетезда, Капла — каплацизумаб, ПЭ — тяжелая преэклампсия, ВБК — внутривенное кровотечение, ОПН — острая почечная недостаточность.

Notes: Plt — platelets, Hb — hemoglobin, LDH — lactate dehydrogenase, PEX — plasma exchange, GCS — glucocorticosteroids, IST — immunosuppressive therapy, RTX — rituximab, CS — cesarean section, TP — termination of pregnancy, VD — vaginal delivery, RRT — renal replacement therapy, CMV — control mechanical ventilation, ARF — acute respiratory failure, ND — not detected, BU — Bethesda Unit, Capla — caplacizumab, PE — preeclampsia, IAH — intraabdominal hemorrhage, AKI — acute kidney injury.

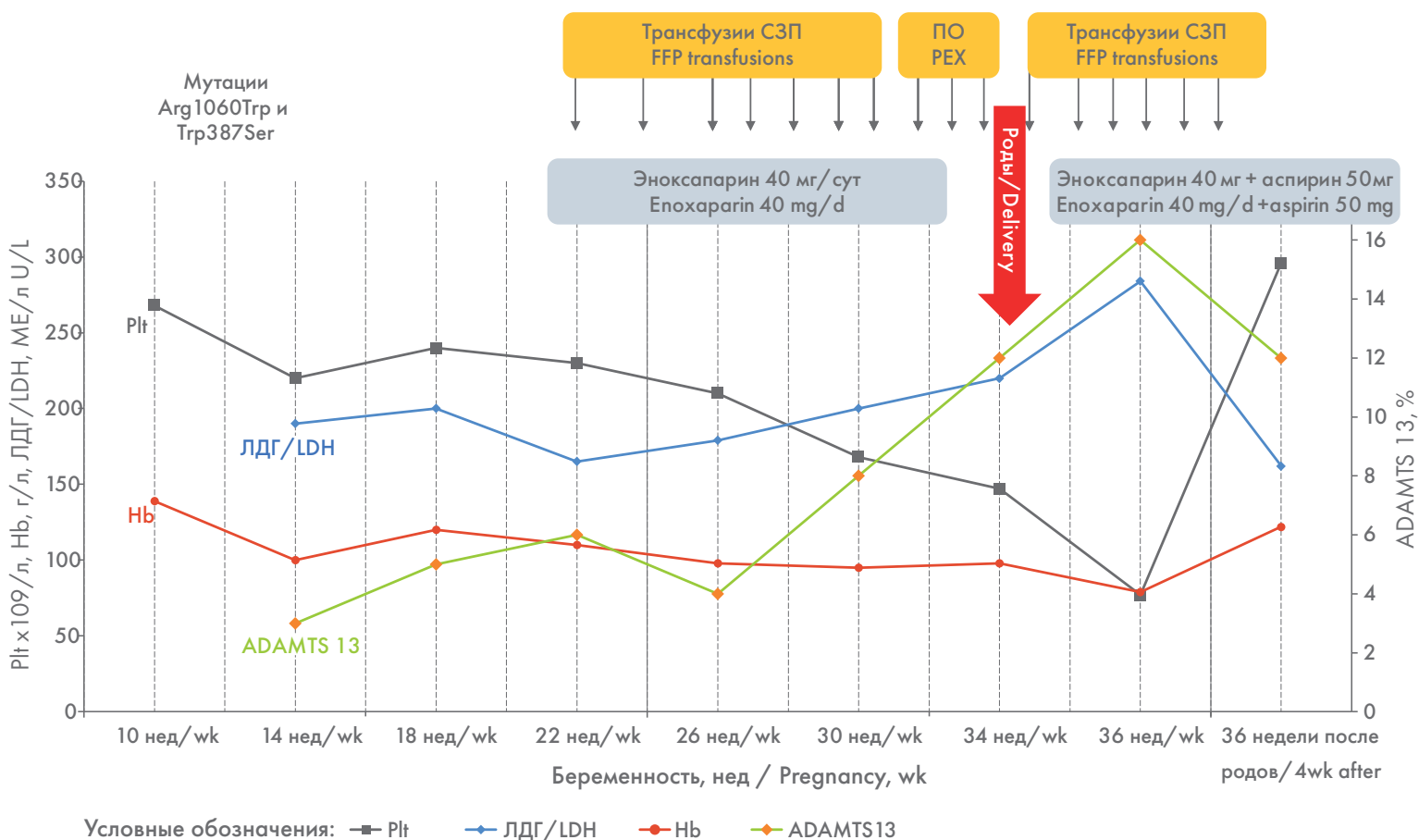


Рисунок 1. Схема лечения беременной ПВВ, больной врожденной ТТП
Figure 1. The treatment of pregnant woman with congenital TTP

выполнено кесарево сечение, но после родов состояние больной не улучшилось, усугубился геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, носовых кровотечений, кровоизлияния в головной мозг, развились нарушение сознания, судорожный синдром, пневмония, острая почечная недостаточность, потребовавшие проведения заместительной почечной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), была заподозрена ТТП. Диагноз был подтвержден исследованием плазменной активности ADAMTS13, которая составила 7 %. Начато лечение плазмообменами (ПО), иммуносупрессивная терапия (ИСТ) глюкокортикостероидными гормонами (ГКС), ритуксимабом (375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель). Больная была переведена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где на основании повторного исследования активности ADAMTS13 (7 %) диагноз ТТП был подтвержден, однако при исследовании различными методами (FRET, ИФА) ингибитор ADAMTS13 не обнаружен, в гене *ADAMTS13* выявлены две гетерозиготные мутации — Arg1060Trp и c.4143insA. Была прекращена ИСТ, после 11 сеансов заместительной почечной терапии восстановилась функция почек, спустя 22 дня после начала прекращения ИВЛ, вместо ПО начали проводить трансфузии плазмы, выписана домой в удовлетворительном состоянии, констатирована клиническая ремиссия ТТП.

У больной ПВВ болезнь манифестировала во время первой беременности, которая была прервана по месту жительства на сроке 21 нед., тогда же она была обследована, и установлен диагноз ТТП. Повторная беременность наступила спустя 3 года, уже на ранних сроках она обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При обследовании у нее сохранялась низкая активность ADAMTS13 (3 %), но ингибитор ADAMTS13 не выявлялся, обнаружены две мутации гена *ADAMTS13* — Trp387Ser и Arg1060Trp, на основании чего установлен диагноз врожденной ТТП.

При этом сохранялась клиническая ремиссия (тромбоциты крови — 165 × 10⁹/л, концентрация гемоглобина — 98 г/л, ЛДГ — в пределах нормы). Несмотря на это, были начаты превентивные трансфузии СЗП (10–15 мл/кг) раз в 2 недели до 26-й недели, после 26-й недели — еженедельно, на последних неделях из-за угрозы волемиической перегрузки проводили ПО, сохранялась клиническая ремиссия, несмотря на низкую активность ADAMTS13. К 34-й неделе беременности появились признаки тяжелой преэклампсии, в связи с чем принято решение об экстренном родоразрешении. Активность ADAMTS13 к этому времени составляла 12 %, количество тромбоцитов крови — 147 × 10⁹/л. Было выполнено кесарево сечение, родилась недоношенная девочка, на первой/пятой минутах 8/8 баллов

по шкале Апгар. У новорожденной были выявлены заболевания и состояния, характерные для периода недоношенности (врожденная пневмония, церебральная ишемия, межпредсердное сообщение, гипербилирубинемия недоношенных), в течение первых 7 суток жизни она находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, далее переведена на 2-й этап выхаживания и выписана в удовлетворительном состоянии на 26-е сутки жизни. После родов у матери отмечено уменьшение количества тромбоцитов до $77 \times 10^9/\text{л}$, анемия — 77 г/л, ЛДГ — 284 ед/л, продолжены трансфузии плазмы, вновь достигнута клиническая ремиссия спустя месяц после родов, которая сохраняется уже в течение года, при этом плазменная активность ADAMTS13 остается меньше 10 %. При генетическом обследовании у самой больной ПБВ были мутации Trp387Ser и Arg1060Trp, у ее матери была выявлена мутация Arg1060Trp, а у родившейся дочери — Trp387Ser.

Еще у 2 больных диагноз врожденной ТТП был установлен только после экстренного кесарева сечения, выполненного по поводу предполагаемого HELLP-синдрома на 22-й и 29-й неделях беременности, в одном случае была антенатальная гибель плода (табл. 1).

Беременность у женщин с приобретенной ТТП

При 4 беременностях у 3 больных с приобретенной ТТП, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, диагноз заболевания был известен до начала беременности либо установлен в первом триместре беременности. Акушерами-гинекологами по месту жительства предполагалось прервать беременность, учитывая диагноз ТТП, тромбоцитопению, анемию. Однако лечебные мероприятия в виде назначения ГКС (при впервые выявленной ТТП, выраженной тромбоцитопении — пульс-терапия метилпреднизолоном, затем — в дозе 1 мг/кг на протяжении всей беременности), а также регулярные ПО (до достижения клинической ремиссии ежедневно, затем — раз в 2 недели до 26-й недели беременности, после 26-й недели — еженедельные ПО) позволили довести больных до родов в состоянии клинической ремиссии и ремиссии по ADAMTS13 (у всех у них к моменту родов активность ADAMTS13 превышала 20 %). У больной ВЕА во время первой беременности, несмотря на 2 курса пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг/сут. \times 3), постоянный прием ГКС, регулярные ПО, сохранялась плазменная активность ADAMTS13 5 %, тромбоцитопения — $38 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем с 16-й по 20-ю неделю беременности ей была проведена терапия ритуксимабом ($375 \text{ мг}/\text{м}^2$ раз в неделю в течение 4 недель), после чего активность ADAMTS13 в плазме повысилась до 49 %, достигнута клиническая ремиссия (тромбоциты — $220 \times 10^9/\text{л}$, сывороточная концентрация ЛДГ — в пределах нормы). В результате у всех

4 больных с приобретенной ТТП родоразрешение выполнено в срок. Осложнений во время родов не было, родились здоровые доношенные дети (табл. 1).

Течение заболевания и ведение беременной с приобретенной ТТП можно проследить на примере больной СДЮ, у которой болезнь дебютировала в возрасте 31 года во время первой беременности. На 12-й неделе беременности у нее появился кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения, при обследовании в женской консультации были выявлены анемия — 49 г/л, тромбоцитопения — $11 \times 10^9/\text{л}$, шизоциты — 18 % (рис. 2). Больная сразу же была направлена для обследования и лечения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где подтвержден диагноз ТТП (плазменная активность ADAMTS13 — 0 %, ингибитор ADAMTS13 — 1,8 БЕ). Акушерами-гинекологами был поставлен вопрос о прерывании беременности. Однако, поскольку к этому времени диагноз ТТП был уже установлен и начато лечение, от прерывания беременности было решено воздержаться. Начато проведение ПО в объеме 1,5 л ежедневно, в первые же сутки начата пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1000 мг/сут. в течение 3 суток), затем доза преднизолона постепенно уменьшена до 1 мг/кг/сут. (80 мг/сут.) (рис. 3).

Уже к концу 16-й недели беременности количество тромбоцитов крови превысило $150 \times 10^9/\text{л}$, плазменная активность ADAMTS13 повысилась до 13 %, кратность проведения ПО была уменьшена до одного раза в 2 недели, к терапии был добавлен эноксапарин в дозе 40 мг/сут. подкожно. Больная была выписана из стационара, раз в 2 недели проводилось обследование, включая определение активности ADAMTS13, выпол-

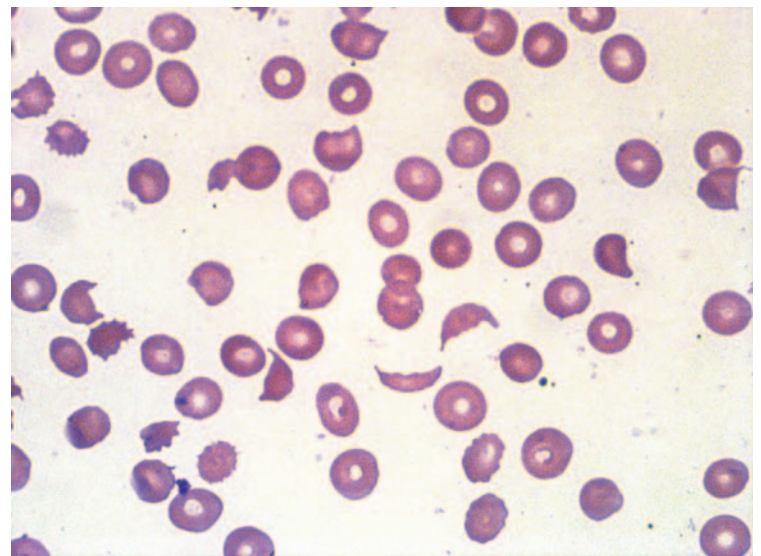


Рисунок 2. Шизоциты в мазке крови у больной СДЮ. Шизоциты меньше, чем эритроциты, имели форму треугольников, с острыми углами, в виде полумесяца, шлема.

Figure 2. Schizocytes in blood smear of patient SDYu. Schizocytes were smaller than erythrocytes, having the form of triangles, with sharp angles, in the form of a crescent, a helmet. May — Grünwald staining. Magnification $\times 1000$

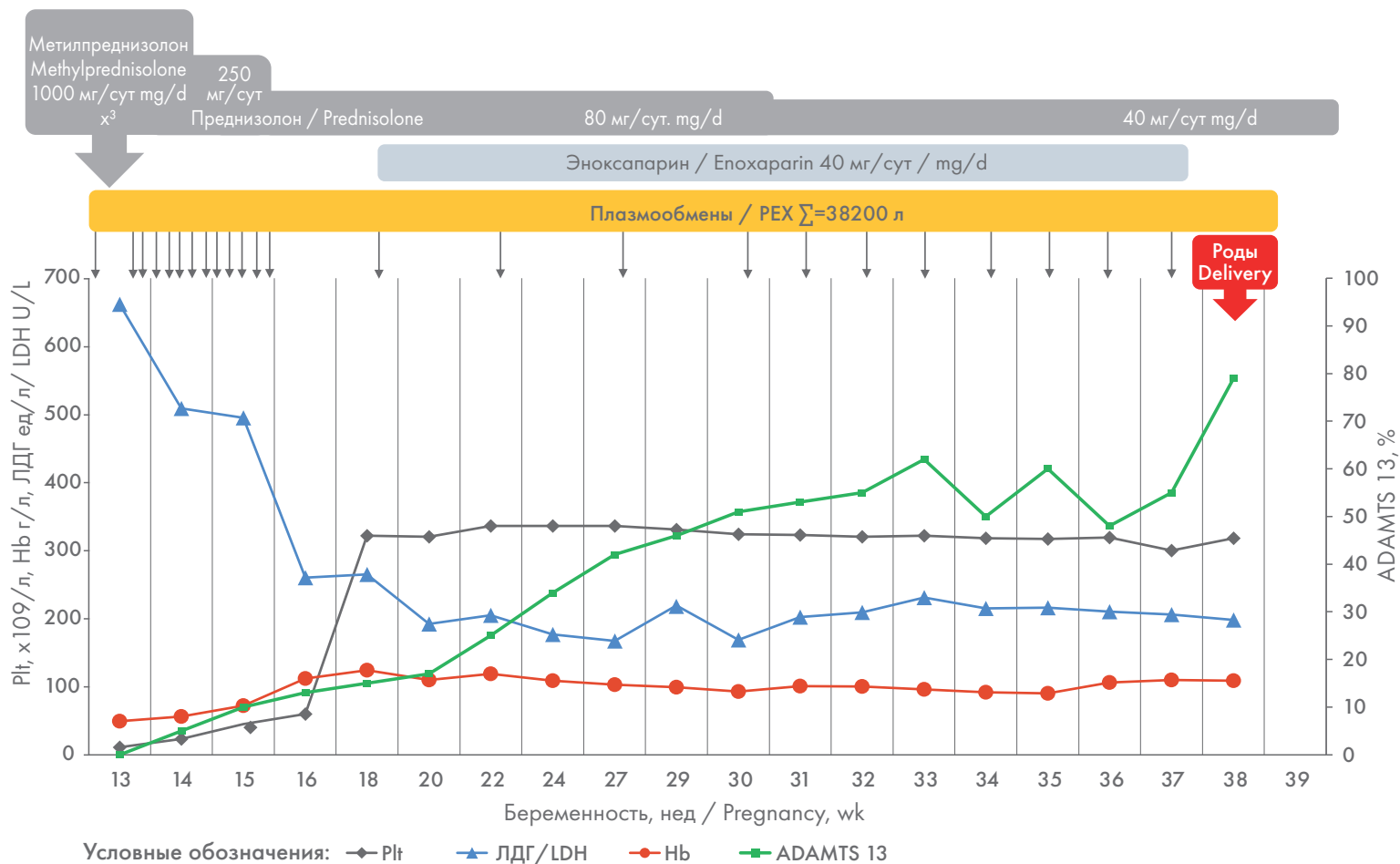


Рисунок 3. Схема лечения беременной СДЮ, больной приобретенной формой ТТП
Figure 3. The treatment of a pregnant woman with acquired TTP

нялись профилактически процедуры ПО в условиях стационара дневного пребывания больных (рис. 3). Одной из проблем при выполнении ПО было отсутствие венозного доступа у больной. Учитывая потребность в регулярных ПО, ей был установлен перманентный диализный катетер (HemoSplit®, Bard Access System) в правую внутреннюю яремную вену. Использование перманентного катетера, у которого открытый конец выведен через подкожный туннель и имеется дакроновая муфта, уменьшающая риск инфицирования [29], позволило длительно, в течение нескольких месяцев, использовать его, в том числе в амбулаторном режиме. В результате к 29-й неделе беременности была достигнута не только клиническая ремиссия ТТП, но и полная ремиссия по активности ADAMTS13 в плазме (активность ADAMTS13 превысила 40 %), доза преднизолона уменьшена до 40 мг/сут. (рис. 3). Несмотря на это, с 30-й недели беременности, учитывая возможное физиологическое снижение активности ADAMTS13, стали выполнять ПО еженедельно. На 38-й неделе беременности выполнено родоразрешение через естественные родовые пути, родилась девочка (8/8 баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, масса тела — 2800 г, рост — 48 см).

Еще две беременные наблюдались по месту жительства, у них ТТП манифестировала в третьем триме-

стре беременности в виде геморрагического синдрома. В обоих случаях был сначала ошибочно диагностирован HELLP-синдром, что послужило основанием для выполнения экстренного кесарева сечения и привело к тяжелым осложнениям в послеродовом периоде (кровотечения, острое нарушение мозгового кровообращения). Все они в связи с развитием осложнений после подтверждения диагноза ТТП были переведены в послеродовом периоде в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У больных ПВА и ПЯА клинической ремиссии и ремиссии по активности ADAMTS13 удалось достичь после лечения ПО, ГКС, ритуксимабом (375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель) и каплацизумабом. У больной ШЕС, у которой ТТП впервые была диагностирована только после родов, лечение ПО, ГКС, ритуксимабом не позволило достигнуть клиническую ремиссию и ремиссию по активности ADAMTS13, хотя и привело к полному подавлению экспрессии CD20 клеток (В-лимфоцитов), была проведена терапия бортезомибом (по схеме 1,3 мг/м² в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни лечения), также не приведшая к ремиссии. Поэтому больной был проведен повторный курс терапии ритуксимабом, в результате чего была достигнута клиническая ремиссия и ремиссия по активности ADAMTS13, которые длятся уже более года.

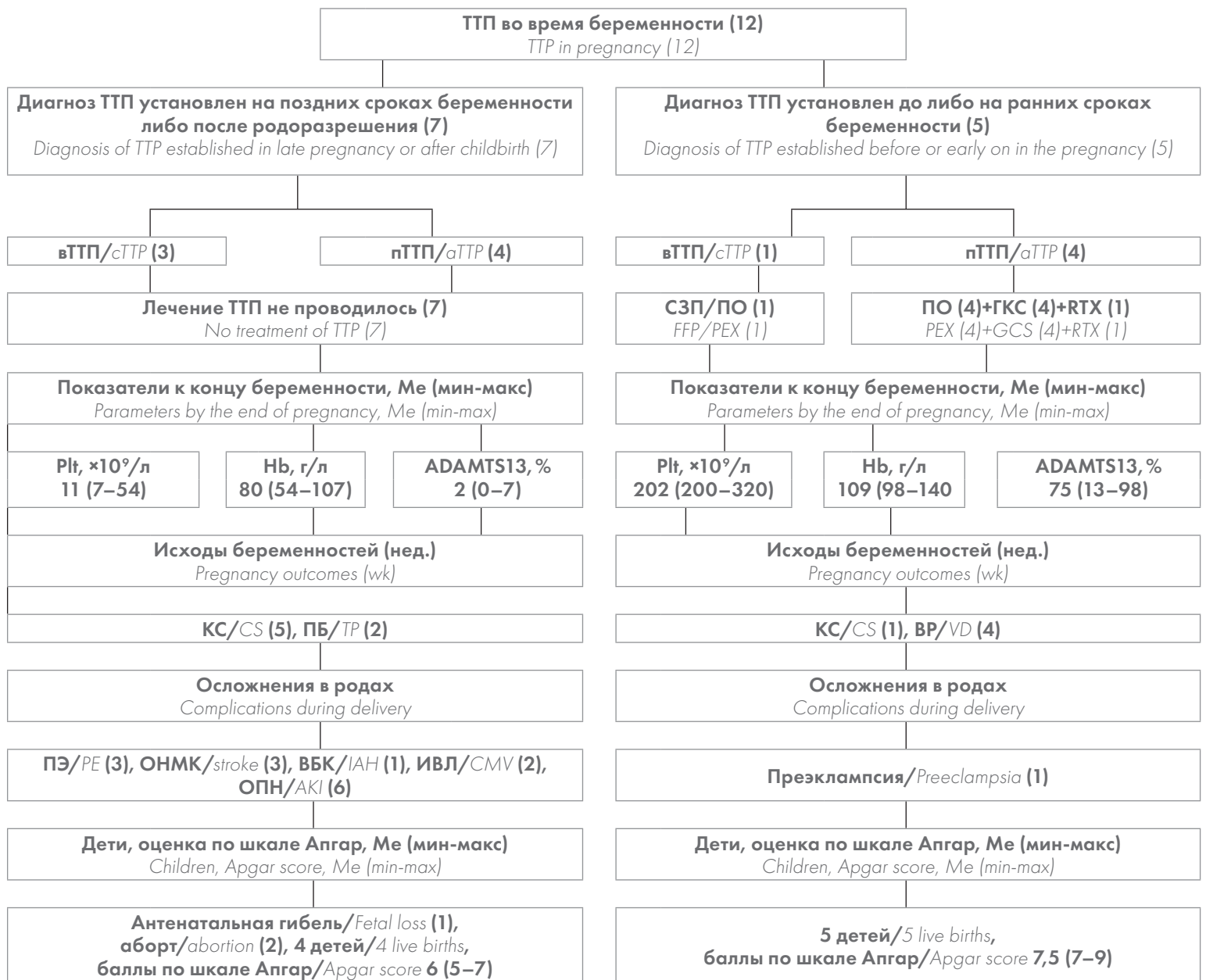


Рисунок 4. Роль сроков установки диагноза ТТП при беременности и проводимого лечения ТТП во время беременности на ее исходы

Примечание: вТТП – врожденная ТТП, пТТП – приобретенная ТТП, СЗП – свежезамороженная плазма, ПО – плазмообмен, ГКС – глюкокортикоиды, РТХ – ритуксимаб, Plt – количество тромбоцитов, Hb – концентрация гемоглобина, КС – кесарево сечение, ПБ – прерывание беременности, ВР – вагинальные роды, ПЭ – преэклампсия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОПН – острая почечная недостаточность, ВБК – внутрибрюшное кровотечение, Me – медиана.

Figure 4. The role of the timing of the diagnosis of TTP during pregnancy and the ongoing treatment of TTP during pregnancy on pregnancy outcomes

Notes: cTTP – congenital TTP, aTTP – acquired TTP, FFP – fresh frozen plasma, PEX – plasma exchange, GCS – glucocorticosteroids, RTX – rituximab, Plt – platelets, Hb – hemoglobin, CS – cesarean section, TP – termination of pregnancy, VD – vaginal delivery, PE – preeclampsia, CMV – control mechanical ventilation, AKI – acute kidney injury, IAH – intraabdominal hemorrhage, Me – median.

Таким образом, благополучное родоразрешение наблюдалось у всех женщин, у которых диагноз ТТП был известен до беременности либо установлен на ранних сроках беременности (рис. 3), что позволило проводить лечение ТТП на протяжении всей беременности. У женщин, у которых ТТП впервые манифестировала на поздних сроках, диагноз устанавливался поздно, выполнялось либо прерывание беременности, либо кесарево сечение, отмечались тяжелые, угрожающие жизни осложнения (рис. 4).

Обсуждение

Появление у беременной женщины геморрагического синдрома, тромбоцитопении, анемии чревато развитием осложнений, угрожающих жизни матери и плода. При возникновении этих симптомов на ранних сроках гестации многие акушеры-гинекологи предпочитают прервать беременность или досрочно родоразрешить, чем доводить женщину до родов, тем более что причину тромбоцитопении не всегда удается точно и быстро установить. В настоящих наблю-

дениях у 3 (30 %) из 10 женщин была первоначально ошибочно диагностирована ИТП. В отличие от ТТП, при ИТП тромбоцитопения в большинстве случаев носит иммунный характер, однако антитромбоцитарные антитела обнаруживают не всегда, и они не являются критерием диагноза. В обоих случаях в костном мозге находят большое количество мегакариоцитов. Сложность диагностики заключается в том, что ИТП — это «диагноз исключения» [30], и если не будет обращено внимание на признаки гемолиза (повышение концентрации ЛДГ в сыворотке, анемию), не исследована кровь на наличие шизоцитов и активность ADAMTS13 в плазме, то может быть ошибочно диагностирована ИТП. Более того, назначение ГКС может оказать первоначально эффект при обеих нозологиях. Однако течение ТТП более злокачественное и не может ограничиться только одной терапией ГКС.

Еще более драматически складывалась ситуация, если тромбоцитопению, геморрагический синдром, анемию впервые выявляли на поздних стадиях беременности либо сразу после родоразрешения, когда не оставалось времени на диагностические процедуры. В этих случаях нередко ошибочно диагностировали HELLP-синдром, что побуждало врачей к экстренному родоразрешению, и лишь сохранение симптоматики после родов заставляло пересмотреть диагноз. В настоящих наблюдениях HELLP-синдром был ошибочно диагностирован при 6 (50 %) из 12 беременностей. Сложность дифференциальной диагностики ТТП — это не только российская проблема, с ней сталкиваются врачи и в других странах. Согласно французскому регистру тромботических микроангиопатий [31], среди больных с ТТП ошибочные диагнозы устанавливали в дебюте заболевания в каждом пятом случае. Среди ошибочных диагнозов в 51 % случаев был синдром Эванса, в 37 % случаев — аутоиммунная тромбоцитопения, в остальных — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, HELLP-синдром, лимфома, миелодиспластический синдром, антифосфолипидный синдром.

Низкая активность в плазме ADAMTS13 является фактором, неблагоприятно влияющим на течение беременности, и, наоборот, беременность утяжеляет течение ТТП. При сравнении течения ТТП у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста установлено, что лабораторные показатели, а также частота большинства пораженных тромботической микроангиопатией органов у них не различались, кроме более частого поражения сердца у беременных с ТТП (25 % против 3,3 %; $p = 0,007$) и более частого летального исхода среди беременных (16,7 % против 0 %; $p = 0,007$) [7].

Особенностью настоящей работы является тот факт, что беременность оказалась самым частым триггером ТТП в российской популяции больных — в 38 % слу-

чаев или у 55,5 % женщин, больных ТТП. Эти показатели значительно выше, чем в других странах [3–6]. Этот феномен можно объяснить недостаточной диагностикой ТТП в России, у беременных же заболевание почти всегда протекает остро, имеется настороженность гематологов, акушеров-гинекологов, и беременные женщины при возникновении осложнений тщательно обследуются.

Другая особенность наблюдаемой патологии — преобладание наследственной формы ТТП. Французские авторы [32], выявив высокую частоту врожденной формы у беременных с ТТП, назвали свою статью «Неожиданная частота синдрома Апшоу — Шульмана при ТТП, ассоциированной с беременностью», но в их наблюдениях эта частота составила 24 %, в российской когорте больных она составила 40 %. По данным французского регистра [3], среди женщин, у которых ТТП манифестировала во время первой беременности, врожденная форма выявлялась в 45 % случаев, а приобретенная — в оставшихся 55 % случаев. Это еще раз подчеркивает необходимость, диагностировав ТТП у женщины с первой беременностью, обязательно обследовать ее срочно на наличие ингибитора ADAMTS13 и генетические мутации, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения. Отсутствие этой информации привело к тому, что у больной ДАА, у которой после родов была выявлена низкая активность ADAMTS13 и диагностирована ТТП, в дальнейшем проводилась терапия ГКС и ритуксимабом, и лишь спустя некоторое время, после того как дважды не подтвердилось наличие ингибитора, и были выявлены генетические мутации, диагноз был пересмотрен в пользу врожденной ТТП, при которой иммуносупрессивное лечение не показано. В то же время антитела могут быть выявлены и у больных врожденной ТТП. Описано наблюдение [2] 27-летней женщины, у которой при возникновении ТТП во время первой беременности были выявлены как антитела к ADAMTS13, так и гетерозиготная мутация с.3530G > A (p.R1177Q) в сочетании с однонуклеотидным полиморфизмом — с.2699C > T (p.A900V), ее лечили ПО и ГКС.

Период полужизни ADAMTS13 составляет 2–3 дня [33], при обострении требуются ежедневные трансфузии плазмы в течение 7–10 дней, чтобы достичь безопасного уровня ADAMTS13. Беременным с синдромом Апшоу — Шульмана рекомендуются [23, 24] трансфузии СЗП профилактически раз в 2 недели в дозе не менее 10 мл/кг от наступления беременности до 20-й недели, чтобы поддержать активность ADAMTS13 не менее 15 % вне обострения. Профилактические трансфузии плазмы каждые 2 недели эффективно предупреждают рецидивы ТТП [18]. Начиная с 20-й недели или в случаях, когда количество тромбоцитов остается ниже $150 \times 10^9/л$, отмечается повышение ЛДГ, трансфузии

СЗП проводят еженедельно. Регулярные профилактические трансфузии СЗП продолжают до 6-й недели после родов [24, 34]. При этом необходимо мониторировать плазменную активность ADAMTS13. Подобная тактика, примененная у 23 женщин с врожденной ТТП, у которых было 53 беременности, позволила не допустить материнской смертности и в 37 (80 %) случаях родить здорового ребенка [24]. Следует отдавать себе отчет, что при наличии мутации гена *ADAMTS13* можно не достичь ремиссии по активности ADAMTS13, трансфузии плазмы носят заместительный характер, позволяя повысить активность ADAMTS13 до безопасных значений и достичь клинической ремиссии ТТП. Поэтому целью терапии наследственной формы ТТП является достижение, прежде всего, клинической ремиссии. Описано клиническое наблюдение [35] беременной с наследственной формой ТТП, у которой с самого начала беременности проводили профилактические трансфузии СЗП в дозе 7,4 мл/кг. У нее, хотя не было клинических проявлений ТТП, плазменная активность ADAMTS13 была от 1,7 до 3,6 %, определялось большое количество мультимеров фактора фон Виллебранда. После увеличения дозы СЗП до 14,8 мл/кг количество мультимеров фактора фон Виллебранда уменьшилось, активность ADAMTS13 к 37-й неделе беременности повысилась до 10 %, после чего ей было выполнено кесарево сечение. В Японии при сравнении двух групп беременных с наследственной формой ТТП, в одной из которых проводили профилактические трансфузии плазмы, а во второй — не проводили, установлено, что живых новорожденных было больше в первой, чем во второй группе (97,1 % против 50 %; $p = 0,027$) [35]. В группе, в которой не переливали плазму, количество случаев антенатальной гибели плода драматически увеличилось после 20-й недели беременности [35]. При анализе статей, опубликованных в базах данных PubMed и MEDLINE, в которых были приведены результаты родоразрешения 35 беременных женщин с врожденной формой ТТП [22], выделяли тяжелые, угрожающие жизни осложнения беременности, при которых требовалась срочная госпитализация, и легкие осложнения. Установлено, что при наличии тяжелых осложнений (анемия, инсульт, судороги, кома, выраженная тромбоцитопения и др.) материнская смертность составила 6 %, выжили 33 % новорожденных. При легких осложнениях (транзиторная тромбоцитопения) не было материнской смертности, но выжили лишь 40 % новорожденных, при отсутствии осложнений во время беременности выжили все родившиеся дети.

В наблюдениях, приведенных в настоящей работе, прослеживается схожая тенденция, хотя выборка была значительно меньше: из 4 женщин с наследственной формой ТТП, у которых было 5 беременностей, лишь при одной беременности проводились профи-

лактические трансфузии плазмы, и родился здоровый ребенок. При 4 беременностях подготовку не проводили, в 1 случае беременность была прервана, в 1 случае произошла антенатальная гибель плода на сроке 22 недели, т.е. при отсутствии подготовки выжили только 2 из 4 плодов. У всех женщин, которым не проводили трансфузии плазмы, при родах развились тяжелые осложнения: преэклампсия, нарушение мозгового кровообращения, острая почечная недостаточность, внутрибрюшное кровотечение. Таким образом, у беременных с врожденной формой ТТП трансфузии плазмы выполняют до достижения клинической ремиссии, профилактические трансфузии плазмы должны быть продолжены после достижения клинической ремиссии, т.е. при нормальных значениях количества тромбоцитов крови, ЛДГ и гемоглобина, причем до 30-й недели они выполняются раз в 2 недели, после 30-й недели — еженедельно. Если существует угроза волемиической перегрузки у беременной, особенно на поздних сроках беременности, вместо трансфузий плазмы могут выполняться процедуры ПО. Такая тактика позволила подготовить к родам и безопасно выполнить родоразрешение у беременных с врожденной формой ТТП.

Очевидно, что при врожденной ТТП генетические мутации обнаруживаются и у родственников больных. При обследовании семей 9 беременных с синдромом Апшоу — Шульмана у родственников в 5 семьях не было выявлено мутаций в гене *ADAMTS13*, а в 4 семьях обнаружили, что мутации выявлялись не только у самих беременных женщин, больных ТТП, но и у их родственников, хотя у них не всегда были клинические проявления [32]. У отца одной из беременных была выявлена в гетерозиготном состоянии мутация p.Glu812X в сочетании с SNP pGln448Glu, у матери — мутация pArg1060Trp в сочетании с SNP pArg7Trp и p.Ala1033Thr, у обоих родителей активность ADAMTS13 составила 25 %, но без клинических проявлений ТТП. У двух же их дочерей активность ADAMTS13 была < 10 % с клинической манифестацией ТТП у одной из них во время беременности, у обеих дочерей выявлены мутации и однонуклеотидный полиморфизм, имевшиеся у родителей (p.Glu812X, pArg1060Trp, pArg7Trp, pGln448Glu, p.Ala1033Thr), при этом у третьей сестры активность ADAMTS13 была > 10 %. В этой работе не приведены данные генетического обследования детей, родившихся у матерей с врожденной ТТП. В отличие от этой работы в нашем исследовании ни у одного из новорожденных не было признаков тромботической микроангиопатии. Удалось получить согласие на генетическое обследование родственников и новорожденного лишь одной родильницы с наследственной ТТП. При этом и у матери беременной с наследственной ТТП, и у самой беременной, и у родившегося ребенка были обнаружены одни

и те же генетические мутации. Это необходимо учитывать, поскольку у детей в будущем могут возникнуть клинически значимые последствия.

Гистологическое исследование 28 плацент, полученных после родов женщин, страдающих наследственной ТТП, показало, что все плаценты имели повреждения, вызванные уменьшением перфузии. В 100 % случаев выявляли отложения фибрина в интервиллезном пространстве, в 89 % — синтициальные узелки в ворсинках плаценты, в 50 % — аваскулярные ворсинки и субхориональные фибриновые тромбы, в 28,6 % — внутривиллярные инфаркты [36]. Общее количество изменений в плаценте у женщин, которые были лечены трансфузиями плазмы, не отличалось от таковых, которые не получали плазму. Однако эти изменения были менее выражены в плаценте у тех женщин, которые получали плазму, по сравнению с теми, кому не проводили трансфузии плазмы [36]. Факт уменьшения выраженности изменений плаценты у леченных плазмой беременных с врожденной ТТП, особенно на ранних сроках беременности, отметили и другие авторы [35]. Выявленный феномен объясняют тем, что наибольшая секреция ADAMTS13 трофобластом и эндотелием фетальных кровеносных сосудов наблюдается в первом триместре беременности, способствуя миграции и инвазии трофобласта, необходимых для трансформации спиральных артерий и адекватной перфузии плаценты [36].

Иной тактики придерживаются при приобретенной ТТП у беременных, поскольку при этой форме заболевания не только методы, но и цель лечения отличаются от таковых при врожденной ТТП. Целью лечения приобретенной ТТП у беременных является достижение не только клинической ремиссии, но и ремиссии по активности ADAMTS13. Приобретенная ТТП у беременных может протекать крайне скоротечно и драматично, поэтому лечение ТТП начинают у них «по подозрению», даже до подтверждения диагноза ТТП, т.е. до получения результата исследования плазмы на активность ADAMTS13. Первым, экстренным методом лечения ТТП является ПО, который позволяет удалить мультимеры фактора фон Виллебранда, ингибитор ADAMTS13, свободный гемоглобин, тромбин, восполнить дефицит ADAMTS13 [37]. ПО является «краеугольным камнем» в лечении ТТП [38, 39], быстро улучшая состояние больных. Объем и кратность ПО определяются тяжестью течения ТТП. При необходимости возможно проведение процедур ПО ежедневно и даже дважды в сутки. У беременных с приобретенной ТТП процедуры ПО выполняют до достижения клинической ремиссии, профилактические ПО должны быть продолжены после достижения клинической ремиссии, т.е. при нормальных значениях количества тромбоцитов крови, ЛДГ и гемоглобина,

причем до 30-й недели они выполняются раз в 2 недели, после 30-й недели — еженедельно.

При проведении частых процедур ПО на протяжении длительного времени может возникнуть проблема обеспечения сосудистого доступа. М. Scully и соавт. [40] описывают случай применения перманентного диализного катетера для проведения ПО у беременной с ТТП. В наших наблюдениях также у одной беременной с ТТП для проведения ПО был использован перманентный диализный катетер, который затем был применен в качестве сосудистого доступа во время родов.

В настоящем исследовании, кроме 1 больной, у которой диагноз был установлен лишь спустя несколько дней после родов, у всех женщин проводились ПО, однако из 6 беременностей у женщин с приобретенной ТТП лишь в 3 случаях диагноз ТТП был известен до беременности либо установлен на ранних сроках беременности, и им лечение ПО было начато во время беременности, во всех случаях роды и течение беременности у них были без осложнений (табл. 1, рис. 2). В 3 случаях диагноз ТТП был заподозрен и установлен лишь во время родов, соответственно лечение ПО у этих женщин было начато лишь после возникновения осложнений. Во всех случаях лечение только ПО не позволило достичь клинической ремиссии. По данным исследования [41], в котором 38 беременных с ТТП лечили только ПО, преэклампсия сохранилась в 24 % случаев, кесарево сечение было выполнено в 34 %, спонтанные аборт — в 29 %, индуцированные аборт — в 11 %, антенатальная гибель плода была в 21 % случаев.

Поэтому другой опцией лечения ТТП у беременных является назначение ГКС, которые при приобретенной ТТП позволяют подавить продукцию антител к ADAMTS13. Лечение ГКС рекомендуется сочетать с ПО, хотя нет рандомизированных исследований, которые бы показали преимущество сочетанного применения ГКС с ПО в сравнении только с ПО [42]. При геморрагическом синдроме, выраженной тромбоцитопении и анемии может быть назначена пульс-терапия метилпреднизолоном для быстрого достижения улучшения состояния, затем назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг.

В настоящем исследовании всем больным, кроме одной женщины, находившейся в состоянии клинической ремиссии и ремиссии по активности ADAMTS13, назначали ГКС. Пульс-терапия метилпреднизолоном позволяла быстро достичь клинического эффекта и повысить плазменную активность ADAMTS13.

Переливания концентратов тромбоцитов у беременных с ТТП проводят только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме, поскольку их трансфузия приводит к ухудшению течения ТТП и увеличивает частоту рецидивов [43]. При достижении клиниче-

ского улучшения или если удастся достичь ремиссии, продолжают лечение ПО до 20-й недели беременности раз в 2 недели, далее — еженедельно до 6-й недели после родов. При увеличении количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ с профилактической целью назначают низкомолекулярные гепарины. Желательно мониторировать плазменную активность ADAMTS13 ежемесячно. Цель — поддержание активности ADAMTS13 более 10 %. Применение подобной тактики у 12 беременных с приобретенной ТТП, у которых было 20 беременностей, в случаях, когда диагноз ТТП был известен до беременности, позволило родить живых детей в 75 % случаев, когда диагноз ТТП был установлен во время беременности, — в 58 % случаев, в остальных случаях было либо прерывание беременности, либо потеря плода, не было ни одного случая материнской смертности [24]. Именно такой тактики придерживались в настоящей работе у женщин, у которых диагноз ТТП был установлен до беременности либо на ранних сроках беременности. У всех у них к моменту родов удалось достичь клинической ремиссии и ремиссии по активности ADAMTS13.

В одном случае, при рефрактерном течении ТТП, когда не был достигнут клинический ответ и ответ по активности ADAMTS13, несмотря на терапию ГКС, в том числе дважды проведенную пульс-терапию, к терапии был добавлен ритуксимаб по $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ раз в неделю в течение 4 недель. Ритуксимаб относится к препаратам категории С по шкале возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами, разработанной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США (Food and Drug Administration, FDA) [44], т.е. относится к препаратам, исследования которых на животных выявили отрицательное воздействие на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск. Терапию ритуксимабом желательно прекратить за 6–12 месяцев до наступления беременности [24]. Имеются сообщения о единичных случаях либо наступления беременности у женщин, принимавших ритуксимаб, либо о назначении ритуксимаба при рефрактерном течении ТТП во время беременности [24]. При анализе 74 беременностей у 55 женщин с множественным склерозом, принимавших ритуксимаб в 65 случаях до беременности и в 9 случаях в первом триместре, не было выявлено побочного влияния препарата на исходы беременности [45]. Описано [40] применение ритуксимаба в третьем триместре беременности у больной с рефрактерным течением ТТП, несмотря на лечение ПО и ГКС. Использование ритуксимаба позволило поддерживать количество тромбоцитов в пределах $50\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$ и не вызвало ослож-

нений ни у матери, ни у новорожденного. Ритуксимаб не приводит к развитию врожденных мальформаций у плода даже когда вводится в первом триместре беременности или непосредственно перед зачатием [46]. Ритуксимаб, содержащий иммуноглобулин G, проникает через плацентарный барьер [47]. Селективный транспорт иммуноглобулина G через плаценту в фетальную циркуляцию осуществляется Fc-рецепторами плаценты [48]. Очень низкие концентрации ритуксимаба в фетальной циркуляции обнаруживали в первом триместре. Концентрация медленно повышалась во втором триместре, достигая максимальной к 26-й неделе беременности. Максимальное проникновение ритуксимаба отмечалось в последние 4 недели беременности [48]. При анализе [49] 13 случаев применения ритуксимаба непосредственно перед зачатием и во время беременности у новорожденных отмечалась деплеция В-лимфоцитов, прежде всего, когда он применялся во втором и третьем триместрах, по другим данным, лимфопения выявлялась у новорожденных в 39 % случаев, нормализация количества В-лимфоцитов отмечалась к 6 мес. жизни [50]. Во всех случаях лимфопения была транзиторной, поскольку ритуксимаб не влияет на предшественников 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 иммуноглобулины, проникающие через плаценту, защищают новорожденных от инфекционных осложнений [49]. В другой серии наблюдений проанализированы исходы 153 беременностей, непосредственно перед которыми или во время беременности, женщины принимали ритуксимаб, родилось 90 детей, лишь у 4 новорожденных была неонатальная инфекция, в 2 случаях — врожденные мальформации (косопласть, порок сердца) [14].

В настоящем наблюдении ритуксимаб вводили с 16-й по 20-ю недели беременности, что привело к стойкой клинической ремиссии и увеличению активности ADAMTS13 до 13 % к моменту родов, которые прошли без осложнений. У двух женщин, у которых диагноз ТТП был установлен только после родоразрешения или прерывания беременности, и имелась тяжелая неврологическая симптоматика, был применен каплацизумаб (препарат получен по программе раннего доступа), что позволило быстро купировать имевшиеся осложнения.

В целом, у всех беременных с ТТП, у которых проводили превентивные лечебные мероприятия до родов, удалось достичь клинической ремиссии ТТП к моменту родов, из 5 женщин только одной потребовалось выполнение кесарева сечения из-за преэклампсии, у остальных — вагинальные роды (рис. 4). Это еще раз свидетельствует о том, что сам по себе диагноз ТТП

не означает ни необходимости прерывания беременности, ни оперативного родоразрешения. Тактика родовспоможения, вид обезболивания зависят от проведенных лечебных мероприятий и состояния, в котором женщину подготовили к родам.

Таким образом, при выявлении у беременной тромбоцитопении, неиммунного гемолиза, шизоцитов необходимо исследовать плазменную активность ADAMTS13. При выявлении у беременной низкой активности ADAMTS13 (< 10 %) необходимо обязательно исследовать плазму на наличие ингибитора ADAMTS13. Выявление ингибитора определяет так-

тику лечения и прогноз заболевания. Беременные с наследственной ТТП могут получать лечение только трансфузиями плазмы, их кратность увеличивается в третьем триместре. Беременные с приобретенной ТТП должны получать лечение ПО и ГКС, при резистентном течении ТТП может быть рассмотрен вопрос о назначении ритуксимаба.

Выполнение всех этих правил позволяет поставить запятую во фразе, которая была вынесена в заголовок статьи: «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: «родоразрешать, нельзя прерывать».

Литература

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(2): 312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open.* 2018; 02(01): e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French National Registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
4. Mancini I., Pontiggia S., Palla R., et al. Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Fourteen years of the Milan TTP Registry. *Thromb Haemost.* 2019; 119(5): 695–704. DOI: 10.1055/s-0039-1679907.
5. Huang F., Li X.P., Xu Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(5): 5351–8. DOI: 10.21037/apm-21-759.
6. Vesely S.K. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(S1): S216–22. DOI: 10.1111/jth.12953.
7. Rottenstreich A., Dor S., Keren-Politansky A., et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(1): 187–93. DOI: 10.1007/s11239-020-02133-4.
8. Delmas Y., Helou S., Chabanier P., et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women: A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15(1): 1–8. DOI: 10.1186/s12884-015-0557-5.
9. Sánchez-Luceros A., Fariás C.E., Amaral M.M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004; 92(6): 1320–6. DOI: 10.1160/TH03-11-0683.
10. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции.* 2015; 21(1): 89–97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.

References

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(2): 312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open.* 2018; 02(01): e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French National Registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
4. Mancini I., Pontiggia S., Palla R., et al. Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Fourteen years of the Milan TTP Registry. *Thromb Haemost.* 2019; 119(5): 695–704. DOI: 10.1055/s-0039-1679907.
5. Huang F., Li X.P., Xu Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(5): 5351–8. DOI: 10.21037/apm-21-759.
6. Vesely S.K. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(S1): S216–22. DOI: 10.1111/jth.12953.
7. Rottenstreich A., Dor S., Keren-Politansky A., et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(1): 187–93. DOI: 10.1007/s11239-020-02133-4.
8. Delmas Y., Helou S., Chabanier P., et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women: A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15(1): 1–8. DOI: 10.1186/s12884-015-0557-5.
9. Sánchez-Luceros A., Fariás C.E., Amaral M.M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004; 92(6): 1320–6. DOI: 10.1160/TH03-11-0683.
10. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A., et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemi Reproductsii.* 2015; 21(1): 89–97. DOI: 10.17116/repro20152189-97. (In Russian).

11. Adamidou D., Rouka E., Verrou E., et al. Association of ADAMTS13 activity with gender in normal adult cohort. *Blood*. 2008; 112(11): 4554. DOI: 10.1182/blood.V112.11.4554.4554.
12. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016; 54(2): 199–202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
13. Ferrari B., Maino A., Lotta L.A., et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A case-control study. *Orph J Rare Dis*. 2014; 9: 193. DOI: 10.1186/s13023-014-0193-6.
14. Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014; 123(11): 1674–80. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538900.
15. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 29–34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
16. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
17. Soe A.M., Tun N.M., Guevara E., Shulimovich M. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in late pregnancy. *Blood Res*. 2016; 51(3): 207–14. DOI: 10.5045/br.2016.51.3.207.
18. Nikolaou M., Karakantza M., Adonakis G., et al. A case of severe ADAMTS13 deficiency presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Med Pregl*. 2012; 65(9–10): 436–9. DOI: 10.2298/MPNS1210436N.
19. Fyfe-Brown A., Clarke G., Nerenberg K., et al. Management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenia purpura. *Am J Perinatol Rep*. 2012; 3(1): 45–50. DOI: 10.1055/s-0032-1331380.
20. Panaitescu A.M., Stoia R., Ciobanu A.M., et al. Pregnancy shortly after an acute episode of severe acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2016; 55(3): 308–10. DOI: 10.1016/j.transci.2016.08.002.
21. Nonaka T., Yamaguchi M., Nishijima K., et al. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw – Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obs Gynaecol Res*. 2021; 47(5): 1892–7. DOI: 10.1111/jog.14737.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol*. 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/ajh.25964.
23. Savignano C., Rinaldi C., De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci*. 2015; 53(3): 262–8. DOI: 10.1016/j.transci.2015.11.005.
24. 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.
25. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В. и др. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология*. 2014; 7(4): 587–98.
26. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Università degli studi di Milano*; 2012.
27. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., Scully M. 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.
28. Shelat S.G., Smith P., Ai I., Zheng XL. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13
11. Adamidou D., Rouka E., Verrou E., et al. Association of ADAMTS13 activity with gender in normal adult cohort. *Blood*. 2008; 112(11): 4554. DOI: 10.1182/blood.V112.11.4554.4554.
12. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016; 54(2): 199–202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
13. Ferrari B., Maino A., Lotta L.A., et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A case-control study. *Orph J Rare Dis*. 2014; 9: 193. DOI: 10.1186/s13023-014-0193-6.
14. Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014; 123(11): 1674–80. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538900.
15. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 29–34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
16. Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 147. DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
17. Soe A.M., Tun N.M., Guevara E., Shulimovich M. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in late pregnancy. *Blood Res*. 2016; 51(3): 207–14. DOI: 10.5045/br.2016.51.3.207.
18. Nikolaou M., Karakantza M., Adonakis G., et al. A case of severe ADAMTS13 deficiency presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Med Pregl*. 2012; 65(9–10): 436–9. DOI: 10.2298/MPNS1210436N.
19. Fyfe-Brown A., Clarke G., Nerenberg K., et al. Management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenia purpura. *Am J Perinatol Rep*. 2012; 3(1): 45–50. DOI: 10.1055/s-0032-1331380.
20. Panaitescu A.M., Stoia R., Ciobanu A.M., et al. Pregnancy shortly after an acute episode of severe acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2016; 55(3): 308–10. DOI: 10.1016/j.transci.2016.08.002.
21. Nonaka T., Yamaguchi M., Nishijima K., et al. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw – Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obs Gynaecol Res*. 2021; 47(5): 1892–7. DOI: 10.1111/jog.14737.
22. Kasht R., Borogovac A., George J.N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol*. 2020; 95(11): E316–8. DOI: 10.1002/ajh.25964.
23. Savignano C., Rinaldi C., De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci*. 2015; 53(3): 262–8. DOI: 10.1016/j.transci.2015.11.005.
24. 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.
25. Voitsekhovskii V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V. Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: Literature review and case report. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014; 7(4): 587–98. (In Russian).
26. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Università degli studi di Milano*; 2012.
27. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., Scully M. 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.
28. Shelat S.G., Smith P., Ai I., Zheng XL. 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.
29. Галстян Г.М., Спиринов М.В. Сосудистый доступ в гематологии. М.: Практика; 2021.
30. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1-S1): 25–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
31. Grall M., Azoulay E., Galicier L., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol.* 2017; 92(4): 381–7. DOI: 10.1002/ajh.24665.
32. Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., et al. Unexpected frequency of Upshaw – Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 119(24): 5888–97. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408914.
33. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(Suppl 1): 11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.
34. Gangaraju R., Rodgers G.M. Upshaw – Schulman syndrome and pregnancy: Successful management with plasma infusions. *Ann Hematol.* 2016; 95(10): 1745–6. DOI: 10.1007/s00277-016-2755-2.
35. Sakai K., Fujimura Y., Nagata Y., et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 2929–41. DOI: 10.1111/jth.15064.
36. Miodownik S., Pikovsky O., Erez O., et al. Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Lessons from a cluster of familial cases. *Am J Obs Gynecol.* 2021; 225(2): 177.e1–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.018.
37. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011; 7(1): 28–31. DOI: 10.4161/ORG.7.1.14027.
38. Picod A., Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci.* 2019; 58(3): 273–7. DOI: 10.1016/J.TRANSCI.2019.04.012.
39. Фомин А.М., Зацепина А.А., Голеньков А.К. и др. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(2): 96–100. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-96-100.
40. Scully M., Starke R., Lee R., et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinol.* 2006; 17(6): 459–63. DOI: 10.1097/01.mbc.0000240918.65306.20.
41. Vesely S.K., Li X., McMinn J.R., et al. Transfusion practice. *Transfusion.* 2004; 44(8): 1149–58. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03422.x.
42. 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.
43. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015; 90(6): E127–9. DOI: 10.1002/ajh.23997.
44. 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.
45. Smith J.B., Hellwig K., Fink K., et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e734. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000734.
- 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.
29. Galstyan G.M., Spirin M.V. Vascular access in hematology. Moscow: Praktika Publ.; 2021. (In Russian).
30. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya I Transfuziologiya.* 2017; 62(1-S1): 25–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60. (In Russian).
31. Grall M., Azoulay E., Galicier L., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol.* 2017; 92(4): 381–7. DOI: 10.1002/ajh.24665.
32. Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., et al. Unexpected frequency of Upshaw – Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 119(24): 5888–97. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408914.
33. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(Suppl 1): 11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.
34. Gangaraju R., Rodgers G.M. Upshaw – Schulman syndrome and pregnancy: Successful management with plasma infusions. *Ann Hematol.* 2016; 95(10): 1745–6. DOI: 10.1007/s00277-016-2755-2.
35. Sakai K., Fujimura Y., Nagata Y., et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 2929–41. DOI: 10.1111/jth.15064.
36. Miodownik S., Pikovsky O., Erez O., et al. Unfolding the pathophysiology of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Lessons from a cluster of familial cases. *Am J Obs Gynecol.* 2021; 225(2): 177.e1–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.018.
37. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011; 7(1): 28–31. DOI: 10.4161/ORG.7.1.14027.
38. Picod A., Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci.* 2019; 58(3): 273–7. DOI: 10.1016/J.TRANSCI.2019.04.012.
39. Fomin A.M., Zatschina A.A., Golenkov A.K., et al. The plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Gematologiya I Transfuziologiya.* 2017; 62(2): 96–100. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-96-100. (In Russian).
40. Scully M., Starke R., Lee R., et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinol.* 2006; 17(6): 459–63. DOI: 10.1097/01.mbc.0000240918.65306.20.
41. Vesely S.K., Li X., McMinn J.R., et al. Transfusion practice. *Transfusion.* 2004; 44(8): 1149–58. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03422.x.
42. 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.
43. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015; 90(6): E127–9. DOI: 10.1002/ajh.23997.
44. 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.
45. Smith J.B., Hellwig K., Fink K., et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e734. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000734.

46. Harris C., Marin J., Beaulieu M.C. 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.
47. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21(24): 3365–9. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00334-7.
48. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod.* 1999; 4(2): 81–9. DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
49. Ton E., Tekstra J., Hellmann P.M., et al. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(4): 806–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keq403.
50. Das G., Damotte V., Gelfand J.M., et al. Rituximab before and during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(3): e453. DOI: 10.1212/nxi.0000000000000453.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Шмаков Роман Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

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

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Information about the authors

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

Roman G. Shmakov, Dr. Sci. (Med.), professor of the RAS, Chief Obstetric Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of the Institute of Obstetrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

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

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology, e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Сурин 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>

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>

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>

Полушкина Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, институт акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: epolushkina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1945-0154>

Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Мамлеева Светлана Юрьевна, врач экспресс-лаборатории, 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>

Пырегов Алексей Викторович, доктор медицинских наук, директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pyregov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

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

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

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

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

Evgeniya S. Polushkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Institute of Obstetrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
e-mail: epolushkina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1945-0154>

Tatyana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med), Head of Department of Cells Processing and Cryopreservation, National Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Svetlana Yu. Mamleeva, Physician of the Express-Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

Alexey V. Pyregov, Dr. Sci. (Med.), CEO of the Institute of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
e-mail: pyregov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

Рогачевский Олег Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Сысоева Елена Павловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Цветева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 28.01.2021

Принята в печать: 16.02.2022

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Extracorporeal Treatment Methods and Detoxication, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Elena P. Sysoeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Nina V. Tsvetaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

* **Corresponding author**

Received 28.01.2021

Accepted 16.02.2022