



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134
EDN GWEQFC

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе акушерской патологии

А.Б. Казумова  , Н.В. Самбунова 

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация
 aglaya.kazumowa@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Осложнения беременности и родов являются актуальной проблемой в акушерской практике. Изучение случаев повторных потерь плода, мертворождения, задержки внутриутробного развития и преэклампсии приводит к открытию новых аспектов этой патологии. Особый интерес представляет синдром Апшоу — Шульмана (USS) — редкая врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), вызванная мутациями в гене ADAMTS13. Этот ген кодирует металлопротеиназу, способную расщеплять фактор фон Виллебранда (vWF), что имеет важное значение для процессов свертывания крови. *Цель исследования* — обозначить звенья патогенеза клинических проявлений и выделить текущие тенденции ведения пациенток, страдающих репродуктивной недостаточностью в ассоциации с синдромом Апшоу — Шульмана. Заболевание, вызванное задержкой ультравысокомолекулярных мультивмеров vWF в кровеносном русле, приводит к микротромбозу сосудов. Последние исследования, в которых принимали участие беременные женщины, показали, что неоднородность проявлений усложняет диагностику данной патологии. Заболевание возникает внезапно и связано с повышенным риском смерти как матери, так и плода. В рамках исследования были поставлены следующие задачи: анализ актуальности диагностики генетического дефекта ADAMTS13 при синдроме Апшоу — Шульмана, определение практичности и эффективности технологий терапии возникающих акушерских осложнений. Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной методам диагностики и лечения врожденной тромбоцитопенической пурпуры, а также профилактике осложнений беременности и родов. Были изучены новейшие публикации в специализированных медицинских изданиях. В данном обзоре освещены основные механизмы развития и прогрессирования синдрома, текущие направления ведения женщин с синдромом Апшоу — Шульмана и методы терапии ассоциированной репродуктивной несостоятельности, а также представлены современные группы фармакологических препаратов выбора. *Выводы.* Установлено, что в 30 %

© Казумова А.Б., Самбунова Н.В., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

случаев фактическое лечение первой линии остается неэффективным. Однако правильная стратегия лечения пациенток с повышенным риском невынашивания беременности может значительно снизить частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, вызванных генетическими дефектами системы гемостаза. Беременность с синдромом Апшоу—Шульмана становится одним из главных векторов исследований в области акушерства, поэтому важно провести дальнейшие высококачественные ассоциативные исследования для разработки инновационных терапевтических методов и возможностей в будущем.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Апшоу—Шульмана, фактор фон Виллебранда, ADAMTS13, сосудистый микротромбоз, беременность, плацента

Информация о финансировании. Авторы не получали никакой финансовой поддержки.

Вклад авторов: Казумова А.Б. — обзор литературы, написание текста; Самбунова Н.В. — подготовка и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов — авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 19.03.2024. Принята 25.04.2024.

Для цитирования: Казумова А.Б., Самбунова Н.В. Роль генетических дефектов гемостаза в патогенезе акушерской патологии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 124—134. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134. EDN GWEQFC

Inherited disorders of hemostasis in the pathogenesis of obstetric pathology

Aglaya B. Kazumova^{id}✉, Natalya V. Samburova^{id}

Sechenov University, Moscow, Russian Federation

✉ aglaya.kazumowa@yandex.ru

Abstract. Relevance. Complications of pregnancy and childbirth are a pressing issue in obstetric practice. The study of cases of repeated fetal loss, stillbirth, intrauterine growth retardation and preeclampsia leads to the discovery of new aspects of this pathology. Of particular interest is Upshaw—Shulman syndrome (USS), a rare congenital form of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) caused by mutations in the ADAMTS13 gene. This gene encodes a metalloproteinase capable of cleaving von Willebrand factor (vWF), which is important for blood clotting processes. The aim of the study is to identify the links in the pathogenesis of clinical manifestations and highlight current trends in the identification of patients suffering from reproductive insufficiency in association with Upshaw—Shulman syndrome. The disease caused by the delay of ultrahigh molecular weight vWF multimers in the bloodstream leads to vascular microthrombosis. Recent studies involving pregnant women have shown that the heterogeneity of manifestations complicates the diagnosis of this pathology. The disease occurs suddenly and is associated with an increased risk of death of both mother and fetus. As part of the study, the following tasks were set: to analyze the relevance of

the diagnosis of the ADAMTS13 genetic defect in Upshaw—Shulman syndrome, to determine the practicality and effectiveness of technologies for the treatment of emerging obstetric complications. A review of modern Russian and foreign literature, mainly in English, devoted to the methods of diagnosis and treatment of congenital thrombocytopenic purpura, as well as the prevention of complications of pregnancy and childbirth, was conducted. The latest publications in specialized medical journals were studied. This review highlights the main mechanisms of development and progression of the syndrome, current directions of management of women with Upshaw—Shulman syndrome and methods of therapy for associated reproductive failure, as well as modern groups of pharmacological drugs of choice. *Conclusion.* It was found that in 30 % of cases, the actual first-line treatment remains ineffective. However, the correct treatment strategy for patients with an increased risk of miscarriage can significantly reduce the incidence of maternal and perinatal morbidity and mortality caused by genetic defects in the hemostasis system. Pregnancy with Upshaw—Shulman syndrome is becoming one of the main vectors of research in the field of obstetrics, so it is important to conduct further high-quality associative research to develop innovative therapeutic methods and opportunities in the future.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw—Shulman syndrome, von Willebrand factor, ADAMTS13, vascular microthrombosis, pregnancy, placenta

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Kazumova A.B. — literature review, text writing; Samburova N.V. — preparing and editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement — the authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 19.03.2024. Accepted 25.04.2024.

For citation. Kazumova AB, Samburova NV. Inherited disorders of hemostasis in the pathogenesis of obstetric pathology. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):124—134. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-124-134. EDN GWEQFC

Введение

Уровень ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13) в организме контролируется чрезвычайно тщательно, поскольку нехватка металлопротеиназы ADAMTS13 может привести к возникновению тромбоцитопении и гемолитической анемии, вызывая различные клинические осложнения, включая тромбоз [1]. Тромбоцитопеническая пурпура считается редким, но смертельным заболеванием, характеризующимся своим агрессивным ходом. Причина этой патологии — дефект в металлопротеиназе ADAMTS13, отвечающей за расщепление фактора фон Виллебранда (vWF). ADAMTS13 — критически важный фермент, который синтезируется

в звездчатых клетках печени (перисинусоидальных липоцитах Ито) [2].

Синдром Апшоу — Шульмана представляет собой врожденную форму тромбоцитопенической пурпуры, проявляющуюся под воздействием мутаций в гене ADAMTS13 [3]. Исследования с участием беременных женщин показали, что недостаточность ADAMTS13 может привести к увеличению случаев микротромбоза сосудов из-за задержки ультравысокомолекулярных мультивмеров vWF в кровеносном русле [4]. Эта патология может возникнуть внезапно и увеличить риск смерти как матери, так и плода [5]. Подчеркивается важность регулярного мониторинга уровня ADAMTS13 для предупреждения рецидивов, ведь профилактика

играет ключевую роль в предотвращении материнской и внутриутробной смертности [1, 2, 6].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Половина женщин, страдающих от ТТР, беременны или проходят послеродовой период, согласно эпидемиологическим данным на 2023 год. Недавний межотраслевой метаанализ показал, что распространенность этого заболевания составляет 13 случаев на 1 миллион человек в Российской Федерации и 19 случаев на 1 миллион человек в Соединенных Штатах Америки [7, 8].

Патогенетический механизм ТТР может быть вызван дефицитом протеазы, обусловленным мутацией гена ADAMTS13 (синдром Апшоу — Шульмана), или выработкой специфических ингибирующих аутоантител, что связано с иммунной аутоагрессией.

Строение ADAMTS13

ADAMTS13 — это важный белок, относящийся к семейству цинковых протеиназ и экспрессируемый в различных типах клеток, включая печеночные звездчатые клетки, тромбоциты, подоциты почек и нейроны головного мозга. Его наличие в плацентарном кровообращении может стать триггером для образования аутоантител у матери и привести к осложнениям беременности. Низкий уровень ADAMTS13 (<10 %) в сочетании с аутоантителами — частое проявление этого состояния. Генетическая форма заболевания также широко распространена [9–11].

ADAMTS13 имеет несколько белковых доменов [10, 12, 13]:

- сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию, фолдинг и стабильность конформации ADAMTS13, взаимодействуя с мембранными фосфолипидами и белковыми компонентами внутри клеток;
- активный сайт VWF-A2, который расщепляет vWF в домене A2;
- спейсерный домен, который распознает vWF, увеличивая сродство ADAMTS13 к vWF;

- дезинтегриноподобный домен, который обеспечивает низкоаффинное связывание;
- повторы TSP1 дезинтегрин, которые опосредуют взаимодействия между белками внеклеточного матрикса;
- домен, богатый цистеином, который отвечает за прикрепление, например, к интегринам различных клеточных мембран;
- домены CUB, которые принимают участие в белок-белковых взаимодействиях с активными доменами и участвуют в секреции белка ADAMTS13.

Множество разнообразных мутаций в протеазе ADAMTS13 обнаруживается во всех ее доменах, вызывая синдром Апшоу — Шульмана путем нарушения секреции ADAMTS13 [14]. Существует более 120 известных мутаций, которые могут изменить активность этой протеазы, а также множество однонуклеотидных полиморфизмов. При некоторых из этих мутаций активность ADAMTS13 сохраняется на остаточном уровне, что приводит к более позднему началу заболевания. Научное сообщество также предполагает, что некоторые полиморфизмы взаимодействуют между собой, влияя на общую активность этой протеазы [12, 14]. Важнейшая и, вероятно, единственная функция ADAMTS13 заключается в разрушении мультимеров vWF [10].

Патогенез тромботической тромбоцитопенической пурпуры

В условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса физиологическая функция мультимерного vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу [9, 15, 16]. Множественные места связывания мультимерного vWF с Ib-рецепторами тромбоцитов обеспечивают значительное увеличение силы взаимодействия между ними, хотя аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам крайне низкая [4]. То есть слабая способность связывания с тромбоцитами и отсутствие гемостатической активности характерны исключительно для низкомолекулярных фрагментов vWF, циркулирующих в системном кровотоке.

Мультимерные «ленты» vWF фиксируются на поверхности мембран эндотелиальных клеток благодаря одновременной секреции из телец Weibel-Palade Р-селектина и vWF. Таким образом, при полном отсутствии ADAMTS13 vWF постоянно находится в сверхкрупной мультимерной необработанной форме и микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ультравысокомолекулярными комплексами vWF, которые привлекают на свою поверхность все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы [4, 9, 16]. Исследования

показали, что образование шизоцитов и фрагментация эритроцитов могут возникать вследствие микроангиопатии [11].

Ишемические повреждения, проявляющиеся такими первыми клиническими признаками USS, как острая микроангиопатия, отличающаяся тяжелой тромбоцитопенией [4, 11], микроангиопатической гемолитической анемией и сосудистыми микротромбами, играют ключевую роль в патогенезе акушерской патологии, так как плацента, как один из органов, подверженных воздействию этого состояния, также может быть повреждена [17, 18] (Рис. 1).

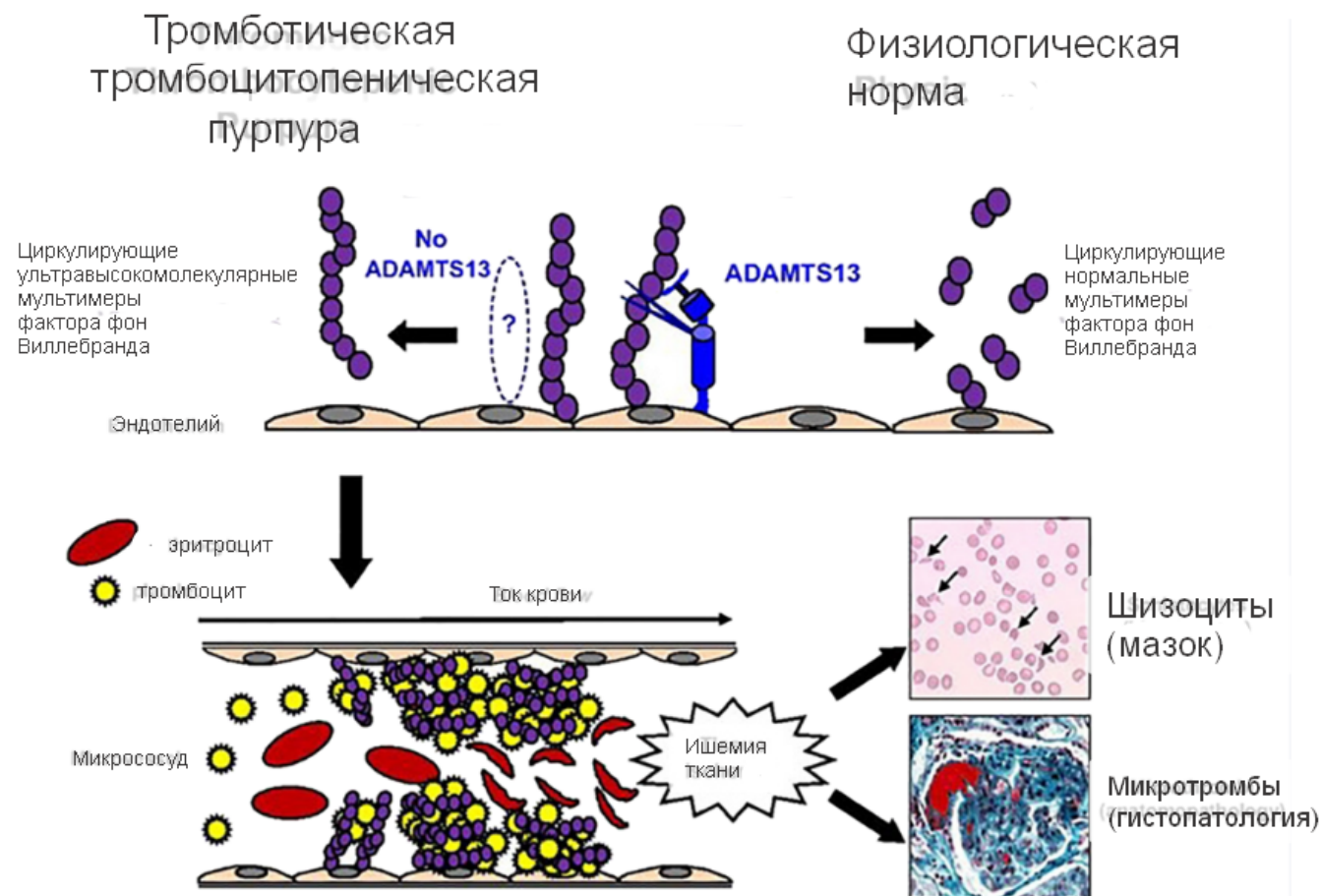


Рис. 1. Патогенез и клинические признаки тромботической тромбоцитопенической пурпуры ([3], с изменениями)

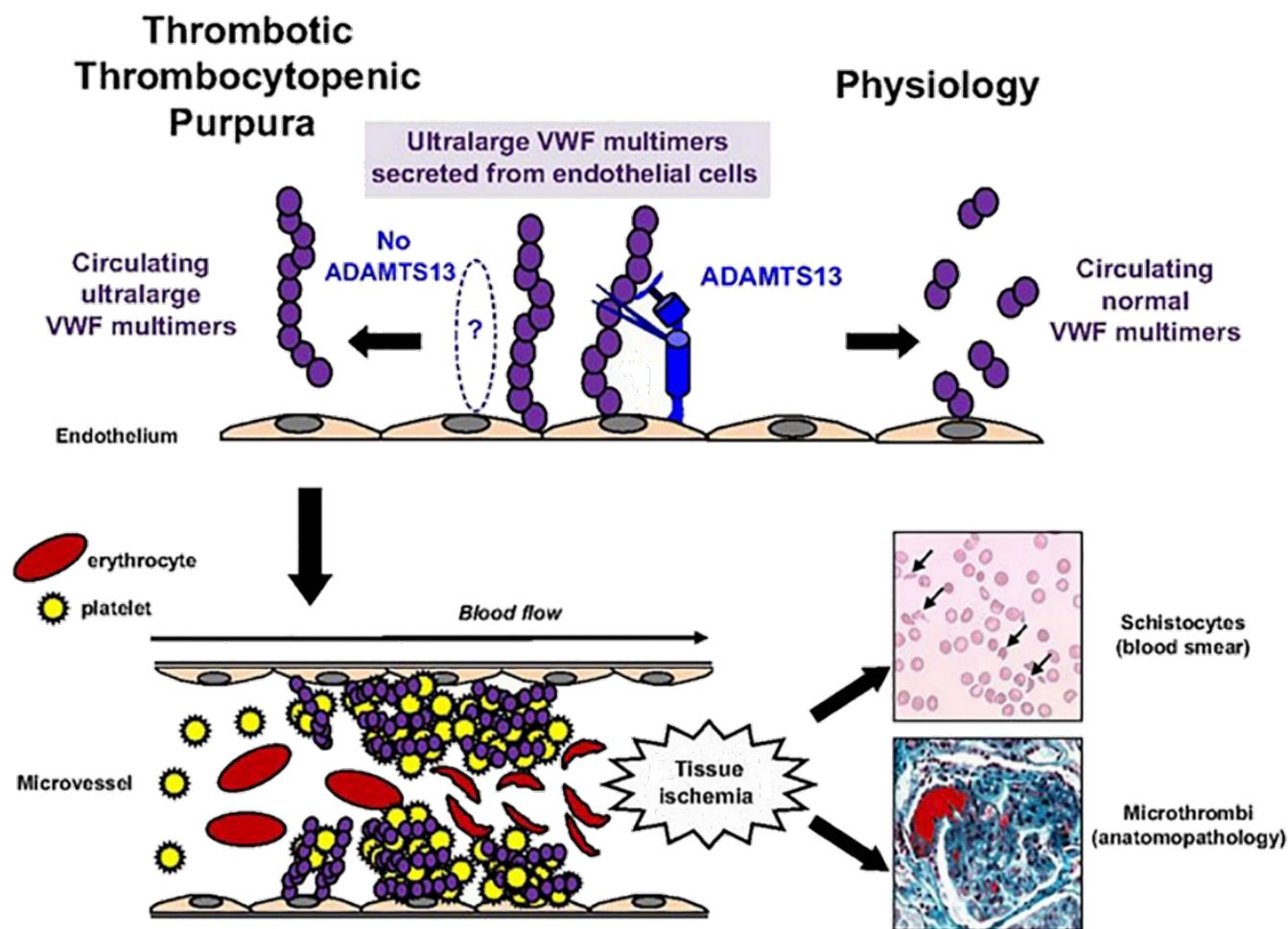


Fig.1. Pathogenesis and clinical signs of thrombotic thrombocytopenic purpura ([3], modified)

Гистопатологическое исследование плаценты может предоставить важные сведения о процессе тромбоза сосудов и характерной микроангиопатии при ТТР [19, 20]. При использовании стандартного окрашивания гематоксилином и эозином гистопатология плаценты выявляет обтурационные изменения в кровотоке, чаще всего связанные с внутривенным тромбозом, который приводит к ишемическому некрозу ворсинок, образованию дистрофических диспротенинозов с отложениями фибриноида и участками межворсиновых кровоизлияний [18, 20, 21] (Рис. 2).

Анализ результатов гистохимических и иммуногистохимических методов, проведенных

с применением трихромного окрашивания Массона и антител к цитокератинам (СТК) AE1/AE3, бета-хорионическому гонадотропину человека (β -ХГЧ) и гликопротеину CD31, позволил выявить высокую степень опасности данного состояния. Патология характеризуется наличием многочисленных инфарктов плаценты, представляющих угрозу как для здоровья плода, так и для матери. Существует вероятность развития осложнений, таких как преэклампсия, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения (HELLP-синдром). Гибель плода может произойти из-за индуцированной гипоксии [18, 20, 21].

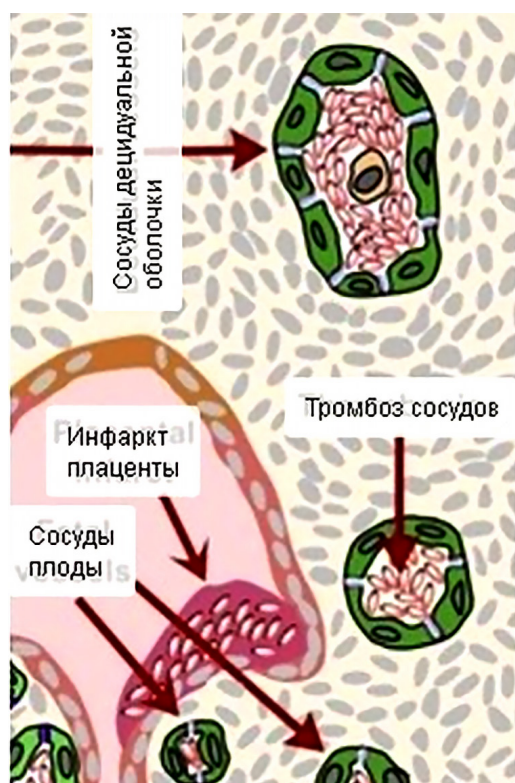


Рис. 2. Гистопатология плаценты ([20], с изменениями)

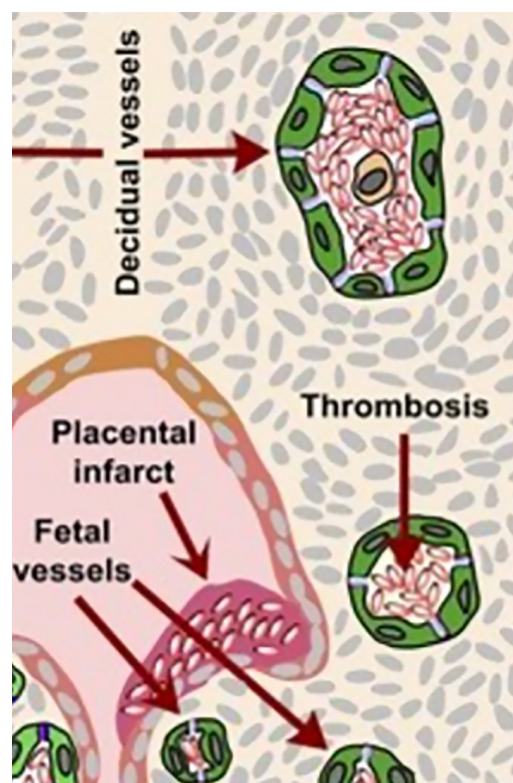


Fig. 2. Histopathology of the placenta ([20], modified)

В доступной публикации описано, что патогистологический анализ образцов плацент женщин с ТТР выявил тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистых стенок в ворсинках хориона и децидуальной оболочке, что указывает на нарушение кровоснабжения плода и матери, наблюдался синдром тромботического и микрососудистого повреждения [18, 20, 21].

В результате проведенного в Италии исследования было обнаружено, что патолого-гистологический анализ образцов плацент женщин с ТТР показал наличие синдрома тромботического и микрососудистого повреждения, что свидетельствует о нарушении кровоснабжения как у плода, так и у матери. В ворсинках хориона и децидуальной оболочке наблюдались тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистых стенок. Анализ гистологических изменений в плацентах женщин с ТТР выявил наличие подострого тромбоза и обширных инфарктов паренхимы с интервиллозитом в ворсинках

хориона. Эти изменения указывают на сосудистую мальперфузию плода (FVM) или материнскую сосудистую мальперфузию (MVM). Важно отметить, что плаценты контрольных женщин не демонстрировали гистологических изменений [18, 20, 21].

В паренхиме ворсинок хориона было проанализировано количество клеток Хофбауэра, которые являются фетальными макрофагами, для определения уровня воспаления плаценты. Однако не было обнаружено признаков воспалительных изменений [12, 20, 21].

Лечение и ведение пациенток с тромботической тромбоцитопенической пурпурой

Публикации, оценивающие вероятность развития ТТР, указывают на сепсис, неоплазию, прием антикоагулянтных препаратов, трансплантацию органов и беременность как на основные факторы риска [1–3, 6, 17–19]. Физиологические и имму-

нологические изменения в период беременности могут быть причиной уникальных проявлений ТТР, исследования в этой области требуют междисциплинарного подхода и участия специалистов различных областей — акушеров, гематологов, анестезиологов, врачей-лаборантов и неонатологов [1–3, 6, 17–19].

У женщин, рожавших редко, риск осложнений при акушерской форме ТТР значительно выше из-за уровня эстрадиола, который превышает показатели у тех, кто часто рождает [22]. Беременность и послеродовой период с точки зрения физиологии характеризуются как состояния прокоагуляции, что может способствовать возникновению острой ТТР. В период беременности изменения в системе гемостаза могут привести к гиперкоагуляции, однако эти изменения обычно нормализуются примерно через шесть недель после родов. В последние недели беременности наблюдается значительное увеличение концентрации vWF, в то время как уровень ADAMTS13 снижается начиная со второго триместра и восстанавливается только через несколько недель после родов. Важную роль в этом процессе играет эстрогенный контроль протеазы [1–3, 6, 17–19].

Осложнения, такие как задержка роста плода, преждевременные роды, гибель плода и инсульт у матери, часто возникают у пациенток и могут быть тяжелыми для женщины. Частота рецидивов в таких случаях достигает 100 % [5, 23, 24].

Важно оборудовать больницы современными технологиями для точного диагноза патологии ADAMTS13, так как это может спасти жизнь пациентке и ее ребенку [25]. Интеграция тестов на тропонин и D-димер в диагностический комплекс, а также определение активности ЛДГ и шизоцитов в периферической крови необходимы для оценки ишемии при ТТР. Разработка простого руководства с алгоритмом дифференциальной диагностики была бы полезной для врачей. Однако ошибки в определении патологий ADAMTS13 могут привести к задержкам в принятии терапевтических решений, что особенно опасно для беременных [1–3, 6, 17–19, 25].

Лечение первой линии включает в себя при-
менение плазмафереза и введение свежей или

замороженной плазмы на основе клинических данных.

Для профилактики тромбоза необходимо использовать терапию низкомолекулярным гепарином (LMWH) во всех случаях. При риске кровотечения рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы [3, 26, 27].

Иммunosupрессия играет ключевую роль в лечении и достигается за счет применения глюкокортикостероидных препаратов или конкурентного ингибирования аутоантител к ADAMTS13 с помощью ритуксимаба в качестве начального этапа терапии [26–29].

Моноклональное антитело каплацизумаб, выделяемое из плазмы лам, предотвращает связывание vWF с тромбоцитами. Этот препарат специально одобрен для лечения ТТР на ранних стадиях еще только при введении методов фармакологической коррекции в практику терапии. Доказано, что каплацизумаб значительно ускоряет восстановление уровня тромбоцитов и уменьшает вероятность обострения [26, 28].

Муколитик N-ацетилцистеин способен разрушить дисульфидные связи в vWF, что приводит к уменьшению размера мультимеров, снижению протромботического потенциала и способности тромбоцитов к фактор-зависимой коагрегации. Однако на данный момент фармацевтические испытания проводились только на животных [26, 28].

При рассмотрении хирургического лечения была оценена возможность спленэктомии для пациентов с хроническим рецидивом. Усовершенствованные методики хирургических вмешательств, особенно лапароскопическая, значительно снижают риск возникновения осложнений, хотя ранее спленэктомия сопровождалась повышенным риском побочных эффектов [26, 28–30].

Для эффективного контроля состояния важно, чтобы врач учитывал уровень ADAMTS13 и реакцию пациентки на лечение. Интеграция телемедицинских методов диагностики и использование многопрофильного подхода становятся необходимыми для тщательного и постоянного акушерского ведения. Врач-неонатолог для оценки состояния новоро-

жденного является необходимым звеном в течение третьего триместра беременности [26, 28].

Ключевое значение имеет наблюдение за последующими беременностями и ежемесячный мониторинг уровней ADAMTS13 для выявления возможных рецидивов [1, 2, 6, 18, 26, 28].

В современной ситуации возникают проблемы с определением последовательности действий при определении метода терапии, недостаточно информации для выбора наиболее оптимального подхода в лечении. Необходимость в междисциплинарных рекомендациях и новаторских методах становится все более актуальной, несмотря на ограничения в доступе к качественным данным о последних [1, 2, 6, 18, 26, 28].

Выводы

Для успешного исхода важно, чтобы акушеры и гинекологи были осведомлены о редком и смертельном заболевании, связанном с синдромом Апшоу — Шульмана — тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Правильная постановка диагноза, основанная на анализе ADAMTS13 и проведении соответствующих тестов, играет определяющую роль. Для предотвращения ошибок в диагностике настоятельно рекомендуется использование междисциплинарных подходов. Важен акцент на профилактике, включая контроль уровня ADAMTS13 в сыворотке крови при планировании беременности.

Необходимо учитывать, что при ТТР могут возникнуть долгосрочные осложнения, такие как ишемические инсульты, вторичные гипертензии, когнитивные отклонения, ишемическая болезнь сердца и ухудшение качества жизни.

В ближайшие годы беременность с синдромом Апшоу — Шульмана станет одним из ведущих направлений исследований в области акушерства. Для формирования терапевтических перспектив и определения новых методов лечения необходимо провести дальнейшие ассоциативные высококачественные исследования в будущем.

References/Библиографический список

1. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D, Boisseau P, Veyradier A, Horovitz J, Coppo P, Combe C. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:1—8. doi: 10.1186/s12884-015-0557-5
2. Galstyan GM, Shmakov RG, Klebanova EE, Troitskaya VV, Dvirnyk VN, Surin VL, Pshenichnikova OS, Pozdnyakova YM, Polushkina ES, Gaponova TV, Mamleeva SY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(1):42—61. (in Russian). [Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирный В.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Позднякова Ю.М., Полушкина Е.С., Гапонова Т.В., Мамлеева С.Ю., Пырегов А.В., Розачевский О.В., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? // Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67, вып. 1. С. 42—61. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61]
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(21):2836—46. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857
4. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(10):1181—8. doi: 10.1182/blood-2017-04-636431
5. Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, SM, Malato A, Rosendaal FR, Peyvandi F. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:1—8. doi: 10.1186/s13023-014-0193-6
6. Kentouche K, Voigt A, Schleussner E, Schneppenheim R, Budde U, Beck JF, Stefanska-Windyga E, Windyga J. Pregnancy in Upshaw — Schulman syndrome. *Hämostaseologie*. 2013;33(02):144—8. doi: 10.5482/HAMO-13-04-0025
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P. 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. *The Lancet Haematology*. 2016;3(5):e237—45. doi: 10.1016/S2352-3026 (16) 30018-7
8. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States — analysis of national mortality data, 1968—1991. *American journal of hematology*. 1995;50(2):84—90. doi: 10.1002/ajh.2830500203

9. Grigoreva KN, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tsibizova VI, Tretyakova MV, Blinov DV, Pankratyeva LL, Gashimova NR, Yakubova FE, Antonova AS, Gris JC. Prognostic value of von Willebrand factor in clinical practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):588—99. (in Russian). [Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Цибилова В.И., Третьякова М.В., Блинов Д.В., Панкратьева Л.Л., Гашимова Н.Р., Якубова Ф.Э., Антонова А.С., Гри Ж., Элалами И., Макацария А.Д. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022. Т. 16, вып 5. С. 588—599. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.363]
10. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, Noris M, Veyradier A, Scully MA, Remuzzi G, Coppo P, Liesner R, Donadelli R, Loirat C. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(2):440—8. doi: 10.1182/blood-2012-01-403113
11. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2010;91:1—9. doi: 10.1007/s12185-009-0476-1
12. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, Greinacher A, Deckmyn H, De Meyer SF, Coppo P, Veyradier A. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(2):378—88. doi: 10.1111/jth.13922
13. South K, Luken BM, Crawley JT, Phillips R, Thomas M, Collins RF, Deforche L, Vanhoorelbeke K, Lane DA. Conformational activation of ADAMTS13. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(52):18578—83. doi: 10.1073/pnas.1411979112
14. Plaimauer B, Fuhrmann J, Mohr G, Wernhart W, Bruno K, Ferrari S, Konetschny C, Antoine G, Rieger M, Scheiflinger F. Modulation of ADAMTS13 secretion and specific activity by a combination of common amino acid polymorphisms and a missense mutation. *Blood*. 2006;107(1):118—25. doi: 10.1182/blood-2005-06-2482
15. Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2003;1(2):243—55. doi: 10.1586/14779072.1.2.243
16. South K, Lane DA. ADAMTS 13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(1):6—18. doi: 10.1111/jth.13898
17. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1653—62. doi: 10.1056/NEJMra1813013
18. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(2):211—9. doi: 10.1182/blood-2014-02-553131
19. Taleghani MM, von Krogh AS, Fujimura Y, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, Quist-Paulsen P, Schneppenheim R, Lämmle B, Hovinga JK. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hämostaseologie*. 2013;33(02):138—43. doi: 10.5482/HAMO-13-04-0026
20. Yamamoto T, Fujimura Y, Emoto Y, Kuriu Y, Iino M, Matoba R. Autopsy case of sudden maternal death from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(1):351—4. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01941.x
21. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy hypertension*. 2018;12:29—34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007
22. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, Salviú MJ, Woods AI, Meschengieser SS, Lazzari MA. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(12):1320—6. doi: 10.1160/TH03-11-0683
23. Tanaka H, Tenkumo C, Mori N, Kokame K, Fujimura Y, Hata T. Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw–Schulman syndrome) during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(1):247—9. doi: 10.1111/jog.12125
24. von Krogh AS, Hovinga JA, Tjønnfjord GE, Ringen IM, Lämmle B, Waage A, Quist-Paulsen P. The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(06):1180—3. doi: 10.1160/TH13-08-0713
25. Mitrانovici MI, Pușcașiu L, Oală IE, Petre I, Craina ML, AR, Vasile K, Chiorean DM, Sabău AH, Turdean SG, Cotoi OS. A race against the clock: a case report and literature review concerning the importance of ADAMTS13 testing in diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Diagnostics*. 2022;12(7):1559. doi: 10.3390/diagnostics12071559
26. Nonaka T, Yamaguchi M, Nishijima K, Moriyama M, Takakuwa K, Enomoto T. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw–Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(5):1892—7. doi: 10.1111/jog.14737

27. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiware M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(11):2929—41. doi: 10.1111/jth.15064

28. Joly BS, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(9):1398—400. doi: 10.1007/s00134-016-4662-3

29. Kaneda Y, Kitagawa J, Yamaguchi K, Matsumoto T, Nakamura N, Nakamura H, Ninomiya S, Kanemura N, Kasahara S, Hara T, Shimizu M, Tsurumi H. Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy refractory to plasma exchange and rituximab. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(3):209—212. (Japanese). doi: 10.11406/rinketsu.60.209

30. Umemura A, Sasaki A, Nitta H, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical journal of gastroenterology*. 2013;6:420—3. doi: 10.1007/s12328-013-0419-5

Ответственный за переписку: Казумова Аглая Борисовна — студент 4 курса, Институт стоматологии им. Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: aglaya.kazumowa@yandex.ru

Казумова А.Б. ORCID 0009-0003-6481-6017

Самбурова Н.В. SPIN 9084-7676, ORCID 0000-0002-4564-8439

Corresponding author: Kazumova Aglaya Borisovna — 4th year student, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health care of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russian Federation. E-mail: aglaya.kazumowa@yandex.ru

Kazumova A.B. ORCID 0009-0003-6481-6017

Samburova N.V. ORCID 0000-0002-4564-8439