

Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, Москва, Россия

Цель: анализ неврологических нарушений у пациентов с впервые выявленной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). **Материал и методы.** В исследование включены обращения врачей, заподозривших ТТП, а также проанализированы данные о проявлениях болезни у 40 пациентов с ТТП. **Результаты.** Из 208 обращений в связи с подозрением на ТТП и направления образцов плазмы для исследования активности ADAMTS13 неврологи обратились в 2% случаев. Диагноз ТТП подтвержден у 40 пациентов, из них у 31 (77,5%) отмечены неврологические нарушения, у 9 (22,5%) неврологических нарушений не было. Пациенты с неврологическими нарушениями были старше пациентов без неврологических нарушений (медианы 37 лет и 31 год, $p = 0,006$). Неврологические нарушения реже наблюдались при ТТП, ассоциированной с беременностью ($p = 0,008$). Среди неврологических симптомов были нарушения речи (40%), головная боль (30%), когнитивный дефицит (32,5%), угнетение сознания (22,5%), парезы (25%), нарушения чувствительности (20,5%), судороги (10%). При магнитной резонансной томографии/компьютерной томографии (МРТ/КТ) выявлены ишемический инсульт у 47,5%, геморрагический инсульт у 15%. У 6 пациентов, несмотря на неврологическую симптоматику, при МРТ/КТ патология не выявлена. У 4 пациентов при отсутствии неврологических симптомов при МРТ/КТ выявлены ишемические очаги в головном мозге. Умерли 8 пациентов: 2 от сепсиса, 6 от ишемического инсульта. У выживших пациентов после достижения ремиссии неврологическая симптоматика регрессировала. **Заключение.** Неврологические симптомы выявляются у большинства пациентов с ТТП. МРТ/КТ головного мозга необходимо выполнять всем пациентам с ТТП.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; неврологические симптомы; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):41–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49>

Для корреспонденции: Галстян Геннадий Мартинович — e-mail: gengalst@gmail.com

Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Fedorova S.Yu., Drovkov M.Yu., Yatsyk G.A.

NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

National Medical Research Center of Hematology, 125167, Moscow, Russia

Aim: to analyze the first neurological manifestation in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Material and methods.** The appeals from physicians who suspected TTP were included in the study. The neurological symptoms in 40 patients with TTP were also analyzed. **Results.** Among 208 physician appeals about the suspicion of TTP and the referral of plasma samples for testing of ADAMTS13 activity, there were 2% of neurologists. The diagnosis of TTP was confirmed in 40 patients. 9 (22.5%) had no neurological symptoms, and 31 (77.5%) had neurological disorders. Patients with neurological symptoms were older than patients without neurological symptoms (median 37 years and 31 years, $p = 0.006$). Neurological symptoms were less frequently observed in pregnancy-associated TTP ($p = 0.008$). Among neurological symptoms there were speech disorders (40%), headache (30%), cognitive deficits (32.5%), depression of consciousness (22.5%), paresis (25%), sensation disorders (20.5%), seizures (10%). Magnetic resonance imaging/computed tomography (MRI/CT) revealed ischemic stroke in 47.5%, hemorrhagic stroke in 15%. In 6 patients, despite neurological symptoms, no pathology was detected with MRI/CT. In 4 patients, in the absence of neurological symptoms, MRI/CT revealed ischemic foci in the brain. 8 patients died: 2 patients died from sepsis, 6 - from ischemic stroke. In surviving patients, neurological symptoms regressed after remission. **Conclusion.** Neurological symptoms are detected in most patients with TTP. Brain MRI/CT should be performed in all patients with TTP.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura; neurological symptoms; magnetic resonance imaging; computed tomography.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Fedorova S.Yu., Drovkov M.Yu., Yatsyk G.A. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):41–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49>

For correspondence: Gennady M. Galstyan — e-mail: gengalst@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.09.2022

Неврологические нарушения занимают значительное место в клинических проявлениях тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Именно их впервые наблюдал в 1924 г. американский врач венгерского про-

исхождения Eli Moschcowitz у 16-летней девушки, у которой внезапно появились слабость, лихорадка, парезы левых конечностей, лицевого нерва, положительный рефлекс Кернига, петехии на коже, анемия, затем разви-

лась кома, и спустя две недели после появления первых клинических симптомов она умерла. На аутопсии, несмотря на выявленную тромбоцитопению, обнаружены множественные тромбы в мелких артериолах. Впоследствии это заболевание было названо именем врача, его описавшим, — болезнь Мошковица, или ТТП. Патогенез заболевания был установлен лишь спустя почти 70 лет, когда был идентифицирован плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда — металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif) [1], функцией которой является расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками. Установлено, что причиной ТТП является дефицит ADAMTS13, в результате чего не происходит расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда — они связываются с тромбоцитами, формируя агрегаты, которые окклюдзируют артериолы, что, с одной стороны, приводит к тромбоцитопении потребления, а с другой — к ишемии органов [2]. Эритроциты, перемещаясь по окклюдзированным сосудам, подвергаются разрушению, и возникает механический гемолиз.

В одной из первых статей, посвященных анализу неврологических проявлений при ТТП и включившей опубликованные описания более 300 клинических наблюдений с 1925 по 1967 г., было отмечено, что неврологические нарушения выявлялись у 90% пациентов, а у 47–60% пациентов болезнь манифестировала с неврологических расстройств [3]. Спустя полвека китайские авторы, анализируя проявления ТТП, также отметили неврологические расстройства у 91% пациентов [4]. При этом, хотя тромбы при ТТП возникают во всех тканях и органах, признаки тяжелого поражения легких выявлялись всего у 1,4% пациентов [5], а острая почечная недостаточность у 20% пациентов, редко выявляются поражения печени [6].

Неврологические нарушения входят в классическую пентаду симптомов ТТП (анемия, тромбоцитопения, лихорадка, неврологические расстройства, почечная дисфункция), описанную E.L. Amorosi и J.E. Ultman в 1966 г. [7]. В то же время в клинической картине у пациентов с ТТП на первый план нередко выступают гематологические нарушения в виде выраженной анемии, гемолиза, тромбоцитопении, геморрагического синдрома, которые «маскируют» неврологическую симптоматику, пациенты попадают под наблюдение гематологов, и неврологии уделяется меньшее внимание. Более того, при проведении патогенетического лечения ТТП неврологическая симптоматика может полностью регрессировать [8].

Цель настоящей работы — анализ неврологических нарушений у пациентов с впервые выявленной ТТП.

Материал и методы

В декабре 2019 г. на базе экспресс-лаборатории отделения реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была организована служба по определению активности ADAMTS13 и ингибитора ADAMTS13 в плазме. В различных регионах России в случае возникновения у врача подозрения на ТТП кровь набира-

ли в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 1620 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 с помощью наборов Technozym® (Technoclon GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 $< 10\%$. При выявлении активности ADAMTS13 $< 10\%$ методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в единицах Бетезда. Для выполнения теста смешивания исследуемую плазму предварительно подогревали до 56°C в течение 1 ч, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13, затем инкубировали плазму при 37°C в течение 1 ч. После этого смешивали исследуемую плазму с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1:1; 2:1; 4:1; 8:1) и инкубировали в течение 4 ч, после чего определяли резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывали титр ингибитора [9]. При возможности транспортировки пациентов переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В настоящее исследование включены только первичные обращения врачей из различных медицинских учреждений России при возникновении у них подозрения на наличие у пациента ТТП. В исследование не включены повторные обращения (выявление рецидивов, оценка активности ADAMTS13 в динамике и т.д.). При обращении лечащего врача по поводу диагностики указывали количество тромбоцитов крови, сыровоточную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), результаты прямой пробы Кумбса, концентрацию гемоглобина крови, концентрацию креатинина в сыворотке крови, опционально — наличие шистозитов. Если имелось сопутствующее заболевание, указывали это заболевание.

Проведен анализ первичных обращений лечащих врачей пациентов старше 18 лет по поводу предполагаемого диагноза ТТП. Регистрировали специальность врачей, у которых возникло это подозрение. Проанализированы также данные о клинических проявлениях и течении заболевания у 40 пациентов с доказанной ТТП, которые были занесены в регистр ТТП с 2019 по 2022 г. Все госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России пациенты были осмотрены неврологом, им выполнялись компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при наличии показаний проводилась электроэнцефалография. Когнитивные расстройства оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [10].

Под клинической ремиссией ТТП понимали состояние, при котором достигались концентрация тромбоци-

тов крови $> 150 \times 10^9/\text{л}$, активность ЛДГ $< 1,5$ нормы (референсные значения лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 0–247 ЕД/л) после прекращения терапевтических плазмообменов более 30 дней. Согласно рекомендациям Международной консенсусной рабочей группы [11], под частичной ADAMTS13-ремиссией понимали состояние, при котором достигалась плазменная активность ADAMTS13 $\geq 20\%$ после прекращения плазмообменов, но менее 40% (нижняя граница референсного значения лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России); под полной ADAMTS13-ремиссией — состояние, когда плазменная активность ADAMTS13 была $> 40\%$ после прекращения плазмообменов.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Учитывая распределение, отличное от нормального, для дальнейшей оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 (хи-квадрат), для таблиц 2×2 применяли точный тест Фишера. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ).

Результаты

Всего было проанализировано 208 обращений врачей различных специальностей в связи с подозрением на ТТП, среди них неврологи обратились в 2% случаев, в 53% случаев ТТП заподозрили гематологи, в 13% реаниматологи, в 10% нефрологи, в остальных единичных случаях врачи различных специальностей (кардиологи, генетики, хирурги, врачи-лаборанты и т.д.). Всего диагноз ТТП подтвердился у 40 взрослых пациентов, из них 28 пациентов получали лечение и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 12 — в различных стационарах Российской Федерации. Из 40 пациентов у 7 была идентифицирована врожденная форма ТТП, у 33 приобретенная форма.

У 9 (22,5%) пациентов не было неврологических проявлений, в то время как у 31 (77,5%) из 40 пациентов ТТП манифестировала неврологическими нарушениями. Примечательно, что среди пациентов без неврологических проявлений был лишь 1 мужчина, а из 8 женщин у 7 (87,5%) ТТП была ассоциирована с беременностью. Среди пациентов, у которых были неврологические нарушения, ТТП, ассоциированная с беременностью, встречалась реже — у 8 (32,0%) из 25 женщин ($p = 0,008$, точный критерий Фишера). Пациенты с неврологическими нарушениями были значимо старше, чем пациенты без неврологических нарушений (Me 37 лет МКИ [32–49] и Me 31 год МКИ [26–32], $p = 0,006$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, факторами, с которым было ассоциировано отсутствие неврологических нарушений симптоматики явились молодой возраст, а также ассоциация манифестации ТТП с беременностью.

У всех пациентов с ТТП имелись тромбоцитопения, геморрагический синдром, гемолитическая анемия, при этом пациенты с неврологическими нарушениями значимо не отличались от пациентов без неврологических

проявлений по количеству тромбоцитов крови (Me 13,0 МКИ [9–18] $\times 10^9/\text{л}$ против Me 13 МКИ [8–21] $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,971$), концентрации гемоглобина крови (Me 63 МКИ [57–70] г/л против Me 79 МКИ [73–82] г/л, $p = 0,085$) и концентрации ЛДГ в сыворотке крови (Me 1357 МКИ [773–2200] ЕД/л против 960 МКИ [662–1750] ЕД/л, $p = 0,265$).

Наиболее частой жалобой были нарушения речи в виде моторной афазии, дизартрии, парафазии, которые выявлялись у 40% пациентов с ТТП. Эти нарушения, как правило, были преходящими и исчезали после лечения. На головную боль в дебюте заболевания жаловались 30% пациентов. Обращал на себя внимание когнитивный дефицит, возникший при первой атаке ТТП у трети пациентов. Возникшие при первой атаке ТТП изменения поведения (например, ключом от автомобиля пытался открыть дверь в квартиру, попытки переключить каналы телевизора с помощью домашнего тапочка вместо пульта, дурашливость и т.п.) привели к тому, что до установления диагноза ТТП три пациента сначала наблюдались у психиатров. У каждого шестого пациента с ТТП при обострении возникли слуховые и/или зрительные галлюцинации. Реже отмечались фокальные судороги, выпадения полей зрения, парезы конечностей либо лицевого нерва. При обследовании положительный симптом Бабинского был у каждого пятого пациента, анизокория выявлена у 2 пациентов.

Всего МРТ и/или КТ головного мозга были выполнены у 33 пациентов. У оставшихся пациентов либо не было показаний к проведению исследования, либо из-за скоротечности заболевания обследование выполнить не успели. При МРТ/КТ головного мозга ишемические очаги выявлены почти у половины пациентов. У 6 пациентов, несмотря на наличие грубой неврологической симптоматики (афазия, гемипарез, парез лицевого нерва), при МРТ/КТ патология не выявлена. С другой стороны, у 4 пациентов даже при отсутствии жалоб и неврологических симптомов при МРТ/КТ выявлены ишемические очаги в головном мозге (рис. 1, 2).

Неврологические симптомы встречались среди пациентов как с приобретенной, так и врожденной формой ТТП. Среди 7 пациенток с врожденной формой ТТП у 6 ее проявления были ассоциированы с беременностью, неврологические симптомы (нарушения речи, гемипарез, судороги, угнетение сознания) были у 3 из 7 пациенток, при этом у одной пациентки кратковременно были зарегистрированы спутанность сознания, асимметрия лица, афазия, при этом не было изменений на МРТ/КТ, у одной пациентки после появления гемиянопии и нарушения речи при МРТ/КТ исследованиях выявлен ишемический инсульт, у одной — внутримозговое кровоизлияние.

Все пациенты с приобретенной формой ТТП получали лечение плазмообменами, глюкокортикостероидами. Пациенты с приобретенной формой ТТП, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, получали также ритуксимаб, у 14 из них проведена терапия каплализумабом. Пациенты с врожденной формой ТТП получали лечение трансфузиями плазмы, плазмообменами. Выжили 32 из 40 пациентов. У всех

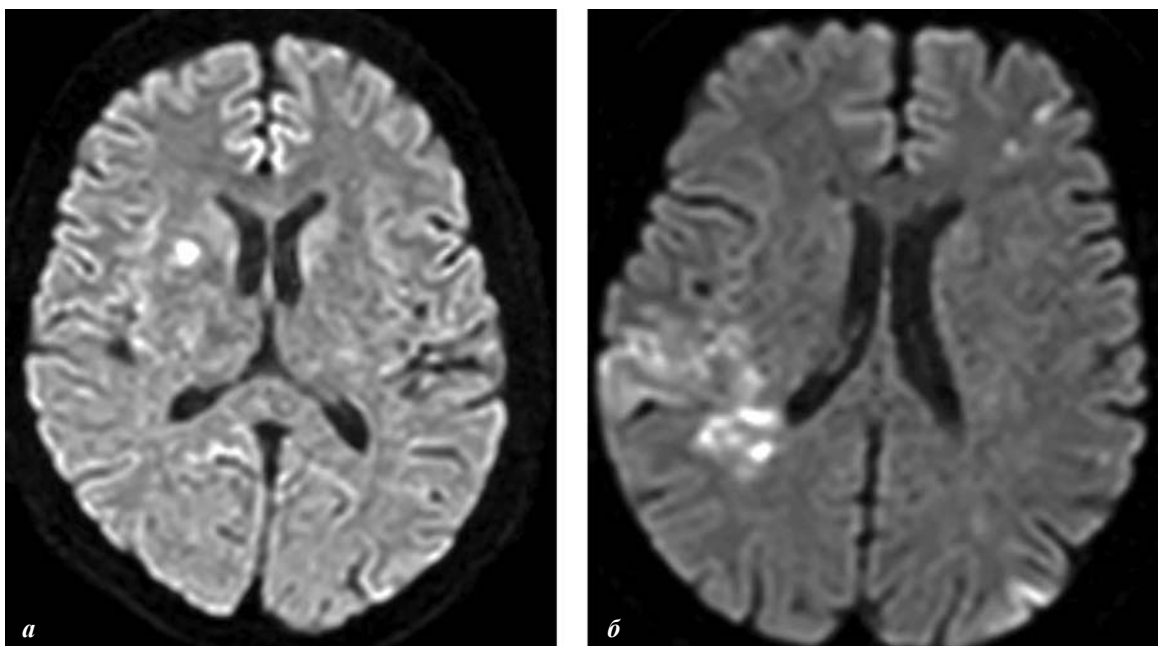


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентов с ТТП при ишемическом инсульте:

а — лакунарный инфаркт в острой стадии в передней ножке внутренней капсулы справа у пациентки 29 лет, режим DWI; б — очаги ишемии в правом и левом полушариях головного мозга у пациента 55 лет, режим DWI

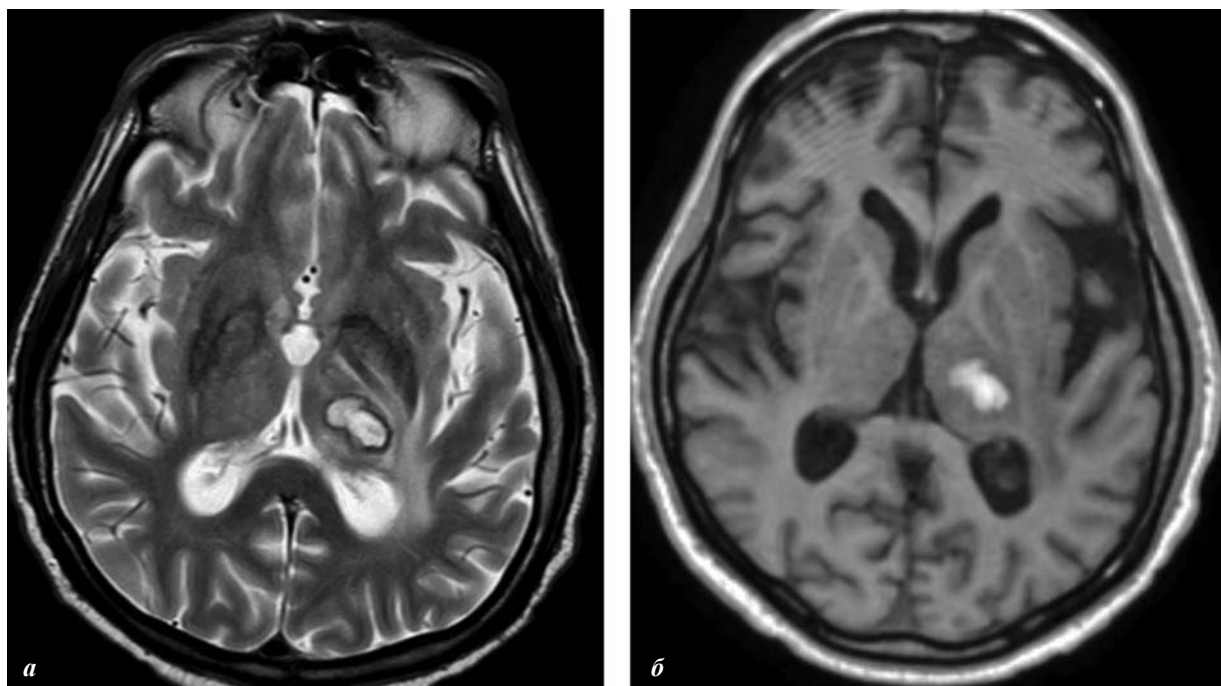


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента 68 лет с внутримозговой гематомой в таламусе левого полушария головного мозга в поздней подострой стадии:

а — T2-взвешенное изображение (T2-ВИ); б — T1-взвешенное изображение (T1-ВИ)

достигнута клиническая ремиссия заболевания, у всех больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, достигнута также полная ADAMTS13-ремиссия. После достижения ремиссии заболевания у всех полностью регрессировали изменения сознания, очаговая неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения.

Умерли 8 (20%) из 40 пациентов. У 2 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, причиной смерти явился сепсис, у обоих была достигнута клиническая ремиссия ТТП и полная ADAMTS13-ремиссия, но у одного из этих пациентов в возрасте 83 лет ТТП развилась уже на фоне сепсиса, вызванного полирезистентной бактериальной флорой,

Неврологические проявления у 40 пациентов с ТТП

Неврологические нарушения	Описание	n (%)
Нарушения речи	Тотальная, моторная или сенсорно-амнестическая афазия, дизартрии	16 (40,0)
Головная боль	От умеренной до интенсивной, хроническая и острая, локальная и диффузная	12 (30,0)
Когнитивный дефицит	От умеренных когнитивных нарушений до деменции (по данным шкалы MMSE)	13 (32,5)
Угнетение сознания	От сопора до комы	9 (22,5)
Нарушения чувствительности	Астереогноз, гемипгипестезия в конечностях, гипестезия половины лица	8 (20,5)
Парезы	Спастический гемипарез, парез лицевого и подъязычного нервов по центральному типу, псевдобульбарный синдром	10 (25,0)
Судороги	Фокальные моторные	4 (10,0)
Нарушения зрения	Выпадение полей зрения	7 (17,5)
Галлюцинации	Зрительные, слуховые	6 (15,0)
Нистагм	Горизонтальный нистагм	2 (5,0)
Анизокория	S>D	2 (5,0)
Пирамидная симптоматика	С одной или двух сторон	9 (22,5)
МРТ/КТ ишемия	У 4 пациентов отсутствовали неврологические симптомы	19 (47,5)
МРТ/КТ геморрагии	В 3 случаях геморрагическое пропитывание ишемического очага, в 3 случаях — кровоизлияние	6 (15,0)

а у другого пациента 68 лет, страдавшего сахарным диабетом, сепсис вследствие травмы ноги развился через месяц после выписки из стационара, т.е. ни один из пациентов, лечившийся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, не умер непосредственно от ТТП. Остальные 6 умерших пациентов лечились в различных стационарах России, они умерли во время первого приступа ТТП от связанных с ней осложнений: отека мозга, ишемического инсульта, у 2 пациентов дополнительно выявлена тромбоэмболия легочной артерии, у одной — кровоизлияние в миокард. Ни в одном из этих случаев не было начато патогенетическое лечение ТТП, поскольку лечащие врачи, заподозрив это заболевание, ожидали ответа исследования плазмы на активности ADAMTS13, что занимало от нескольких дней до недели.

Обсуждение

В настоящей работе неврологические симптомы были выявлены у 77,5% пациентов с ТТП. По данным литературы [6, 12–15], неврологические расстройства обнаруживаются у 40–88% пациентов ТТП и могут проявляться от незначительных расстройств до серьезных нарушений. В различных исследованиях [4, 8, 12, 14] головную боль регистрировали у 25–42% пациентов, нарушения речи у 11%, нарушения сознания у 75%, когнитивные нарушения у 28%, фокальный дефицит 24,0–29,7%, обмороки у 11–12%, судороги у 8–51%, потерю зрения у 6,3–8%, инсульт у 6%, гемипарезы у 12,7%, кому у 4–12%. В настоящей работе в российской популяции пациентов спектр неврологических нарушений был несколько иным. Угнетение сознания было у 22,5% пациентов, что является неблагоприятным признаком, поскольку у пациентов с ТТП нарушение сознания по шкале комы Глазго менее 14 баллов ассоциируется с 9-кратным увеличением смертности по сравнению с теми, у которых нет нарушения сознания (20,0% против 2,2%) [16]. Частыми в российской популяции пациентов явились наруше-

ния речи, возникшие у 40%, и когнитивные расстройства, которые были у каждого третьего пациента. Нарушения чувствительности регистрировали у 20,5% пациентов. Неврологические симптомы при ТТП чаще всего обусловлены ишемией, но могут быть вызваны и кровоизлияниями. По данным итальянских авторов [13], у 75% пациентов с ТТП неврологические расстройства (судороги, транзиторная афазия, дизартрия, дезориентация, нарушение сознания) были первыми признаками заболевания.

Неврологические нарушения при ТТП наблюдаются значительно чаще, чем при других тромботических микроангиопатиях, в частности чем при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), который также проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и ишемическим повреждением органов. Если при ТТП неврологические симптомы выявляли в 83,3% случаев, то при аГУС — в 35% ($p < 0,001$), соответственно энцефалопатию в 69 и 5% ($p < 0,001$) [17]. Было показано, что частота возникновения неврологических нарушений при тромботических микроангиопатиях напрямую зависит от активности металлопротеиназы ADAMTS13. При активности ADAMTS13 $< 10\%$ чаще возникали неврологические нарушения, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 $\geq 10\%$ (67,7 и 41,1%, $p = 0,001$) [18]. Тяжесть ТТП косвенно отражает и так называемая плазменная шкала (Plasmic score), которая разработана для выявления пациентов с низкой активностью ADAMTS13 [19]. В проспективном исследовании [20] изучили связь между плазменной шкалой и неврологическими симптомами при 47 эпизодах ТТП у 34 пациентов. Неврологические симптомы на момент госпитализации были выявлены в 74,5% случаев, их инцидентность была больше при плазменной шкале 7 и 6 баллов по сравнению с 5 баллами.

Помимо низкой активности ADAMTS13 при ТТП для развития поражения того или иного органа имеет значение скорость кровотока в нем, а точнее — напряжение

сдвига. Под напряжением сдвига (shear stress) понимают силу, прикладываемую к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающей смещение нижележащих слоев относительно друг друга. Кровь контактирует с эндотелием, который является пластом ламинарного потока, не способным к движению, вытягиваясь в направлении движения крови [21]. Высокое напряжение сдвига способствует переходу молекулы ADAMTS13 из закрытой конформации в открытую конформацию, что обнажает аутоантигенное ядро для ингибитора ADAMTS13 при приобретенной ТТП [22]. Большинство пациентов с приобретенной ТТП имеют антитела против спейсерного домена ADAMTS13, поэтому в органах, в которых больше напряжение сдвига, происходит большая инактивация ADAMTS13 [23]. Циркуляция крови в легких, печени, почках происходит в условиях низкого напряжения сдвига, в отличие от головного мозга, где выше напряжение сдвига [6]. Еще одним объяснением вовлечения ЦНС в патологический процесс при ТТП является то, что в условиях высокого напряжения сдвига из закрытой в открытую конфигурацию переходят мультимеры фактора фон Виллебранда. При дефиците ADAMTS13 происходит аккумуляция этих гиперактивных открытых мультимерных форм фактора фон Виллебранда, которые приводят к агрегации тромбоцитов и микротромбозам в ЦНС [6].

В результате среди пациентов с ТТП даже в состоянии ремиссии при активности ADAMTS13 $\leq 70\%$ ишемический инсульт возникал чаще, чем при активности ADAMTS13 $> 70\%$ (соответственно 27,6 и 0% $p = 0,007$) [24]. При сопоставлении с общей популяцией населения, равной по полу и возрасту, частота инсульта у пациентов, даже уже перенесших острую атаку ТТП, была выше в 5 раз [24].

Учитывая частые неврологические проявления, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России всем пациентам с ТТП, вне зависимости от наличия неврологических нарушений, стали выполнять нейровизуализацию головного мозга. В результате ишемические изменения на МРТ и КТ были обнаружены почти у половины пациентов с ТТП, и это притом, что не всем пациентам в регионах эти методы исследования успели и смогли выполнить. Более того, у 4 пациентов признаки ишемии головного мозга были выявлены даже при отсутствии жалоб и неврологической симптоматики. Другие авторы [17] также не обнаружили корреляции между наличием неврологических симптомов и находками при нейровизуализации. Эти результаты отличаются от данных итальянских авторов [13], согласно которым среди 13 пациентов с ТТП, имевших неврологические жалобы, в 92% случаев не выявили изменений при нейровизуализации, но в этой работе в 13 случаях выполнялось КТ головного мозга и лишь в 3 случаях МРТ. В то же время известно, что при диагностике ишемического инсульта чувствительность МРТ, прежде всего диффузионно-взвешенной МРТ, почти в 3 раза выше, чем КТ головного мозга [25]. При обследовании с помощью МРТ 33 эпизодов обострения ТТП изменения

были выявлены в 82% ($n = 27$) случаев [8]. Поэтому МРТ-исследование головного мозга при ТТП должно носить скрининговый характер и выполняться всем пациентам с впервые выявленной ТТП, вне зависимости от наличия у них неврологических симптомов.

Интерес представляет выявленный феномен более низкой частоты выявления неврологических нарушений при ТТП у беременных женщин, которому может быть дано несколько объяснений. Во-первых, беременные это более молодой контингент пациентов, а как было показано выше, с неврологическими проявлениями ассоциируется, как правило, старший возраст пациентов. Во-вторых, беременные обычно находятся под более тщательным наблюдением акушеров, у них рано выявляются изменения показателей крови, нередко до возникновения грубых клинических симптомов, характерных для ТТП. Кроме того, у акушеров имеется настороженность в отношении всей группы тромботических микроангиопатий (ТТП, гемолитико-уремический синдром, HELLP), и они рано начинают патогенетическую терапию, нередко до подтверждения диагноза.

Врожденная форма ТТП встречается реже приобретенной. Согласно данным французского регистра, врожденная форма заболевания была выявлена в 2,7% случаев [26], однако в настоящем исследовании она была установлена у 7 (17,5%) из 40 пациентов. Среди пациентов с врожденной формой ТТП были только женщины, причем у 6 из 7 из них манифестация ТТП была ассоциирована с беременностью. Столь частое выявление врожденной формы ТТП среди беременных не является случайностью. Часто именно первая беременность является триггером клинических проявлений врожденной формы ТТП. По данным французского регистра [26], среди женщин, у которых ТТП манифестировала во время первой беременности, врожденная форма выявлялась в 45% случаев. Согласно российским данным, врожденная форма диагностировалась у 40% беременных с ТТП [27]. В настоящем исследовании неврологические симптомы выявлялись у 3 (42,9%) из 7 пациенток с ТТП, ассоциированной с беременностью, причем были как ишемические, так и геморрагические изменения в ЦНС. Редкость заболевания в целом, а еще большая редкость врожденной формы ТТП не позволили установить статистические значимые различия в частоте выявления неврологических симптомов между врожденной и приобретенной формами заболевания.

Как у пациенток с врожденной формой, так и у всей группы в целом при ассоциации ТТП с беременностью неврологические нарушения встречались реже. Это можно объяснить более молодым возрастом пациенток детородного возраста, а следовательно, и меньшими возрастными сосудистыми изменениями, что даже при обострении ТТП не всегда реализовывалось острым нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, всегда имеется настороженность акушеров в отношении синдромов тромботической микроангиопатии, а следовательно, диагностика и начало терапии у беременных начинаются раньше.

Вовремя начатое патогенетическое лечение ТТП позволило у всех пациентов достигнуть клинической ремиссии, что привело к полному регрессу неврологической симптоматики. Об обратимости неврологических нарушений при ТТП свидетельствует целый ряд клинических наблюдений. Описан пациент с рефрактерным течением ТТП, у которого заболевание манифестировало нарушением сознания, комой, длившейся 17 сут [28]. После проведения плазмообменов и назначения глюкокортикостероидных гормонов сознание у него полностью восстановилось, была достигнута клиническая ремиссия ТТП. В другом наблюдении 36-летний мужчина поступил в связи с парезом правой руки, лицевого нерва справа, нарушением речи, которые развились за несколько часов до госпитализации. В клиническом анализе крови — гемоглобин 74 г/л, тромбоциты 11×10^9 /л, фрагментированные эритроциты, гематурия. Подтвержден диагноз ТТП. При КТ головного мозга изменения не обнаружены. Начато лечение плазмообменами, через 12 дней пациент был выписан без неврологической симптоматики [29]. В ретроспективном исследовании, в которое были включены 47 эпизодов ТТП, возникшие у 46 пациентов с 1997 по 2007 г., показано, что у всех выживших пациентов (81%) радиологические изменения носили обратимый характер. При этом корреляционный анализ не выявил связи между наличием нарушений, выявленных при МРТ головного мозга в остром периоде, и функциональным восстановлением пациентов к моменту выписки [8].

Обратимость неврологической симптоматики при ТТП объясняется тем, что тромбы в интракраниальных микрососудах, приводящие к разной степени выраженности ишемии и гипоксии мозга [28], состоят из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в них содержится очень небольшое количество фибрина, поскольку в процессе тромбообразования при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина [2], в результате при вовремя начатом патогенетическом лечении происходит восстановление проходимости окклюзированных сосудов.

О значении неврологических нарушений свидетельствует и их роль в исходах заболевания. Все случаи смерти пациентов во время обострения ТТП в настоящей работе были обусловлены ишемическим инсультом, отеком мозга, вклиниванием. Два случая смерти от сепсиса не были вызваны ТТП и произошли у пациентов, уже перенесших атаку ТТП. По данным S. Sukumar и соавт. [30], изучивших данные 222 пациентов с ТТП, включенных в регистр Университета штата Огайо и регистр Джона Хопкинса с 2003 по 2020 г., при первой манифестации ТТП умерли 9 пациентов, из них 7 человек от ишемического инсульта. Среди переживших первые атаки ТТП сердечно-сосудистые заболевания были основными причинами смерти (в 27,6% случаев), среди них треть от ишемического инсульта.

ТТП — редкое заболевание. В США ежегодно выявляется 3,1 случая ТТП на 1 000 000 населения, а с учетом больных в ремиссии заболеваемость составляет 19 случаев на 1 000 000 населения [31]. Во Франции распро-

страненность ТТП составляет 13 человек на 1 000 000 населения [26]. Эпидемиологические данные по ТТП в России отсутствуют, но, учитывая, что население в США в 2 раза больше, можно ожидать в России 10 случаев на 1 000 000 населения. В настоящее время в Российском регистре ТТП имеются сведения лишь о 48 больных, то есть многие случаи ТТП не диагностируются. Учитывая частые неврологические проявления, можно предположить, что многие пациенты попадают под наблюдение неврологов. В то же время доля обращений в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России неврологов, заподозривших ТТП, составила лишь 2%. Очевидно, что эта цифра не полностью отражает информированность неврологов о ТТП, поскольку многие из пациентов с инсультами переводятся в отделения реанимации, и за диагностикой обращаются уже врачи-реаниматологи. Ко многим пациентам с неврологическими нарушениями при выявлении у них анемии и тромбоцитопении сразу же вызывается врач-гематолог, и уже он обращается за диагностикой ТТП и направляет плазму для исследования на активность ADAMTS13. Однако далеко не во всех стационарах наряду с неврологическим отделением есть гематологическое отделение или консультант-гематолог. Поэтому при выявлении у пациента с тромбоцитопенией и анемией ишемического инсульта и/или геморрагического пропитывания зоны ишемического инсульта, а также при наличии неврологических симптомов даже в отсутствии изменений на КТ и/или МРТ, необходимо исключить ТТП и направить плазму крови для исследования активности ADAMTS13.

Заключение

Неврологические расстройства являются частым первым проявлением ТТП, они диагностируются у большинства пациентов. Глубина тромбоцитопении и выраженность микроангиопатического гемолиза не определяют частоту развития неврологических нарушений. Наименьший риск их развития — у молодых женщин, а также при ТТП, ассоциированной с беременностью. Если ТТП не ассоциирована с беременностью и возникает в старшей возрастной группе, риск манифестации заболевания неврологическими нарушениями высок. Сочетание выраженной тромбоцитопении, анемии, признаков гемолиза с неврологическими расстройствами требует обязательного исследования плазменной активности ADAMTS13.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Furlan M., Robles R., Lämmle B., Lämmle B., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87:4223–4234. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223
2. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130:1181–1188. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431
3. Silverstein A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurologic manifestations. *Arch. Neurol.* 1968;18:358–362.

4. Huang F., Li X.P., Xu, Y., Li X.Y., Li D.R., Hao Y., Yu Z.Q., Jin J., Wang J. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10:5351–5358. DOI: 10.21037/apm-21-759
5. Nokes T., George J.N., Vesely S.K., Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2014;92:156–163. DOI: 10.1111/ejh.12222
6. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003;127:834–839. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU
7. Amorosi E.L., Ultman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:139–159.
8. Burrus T.M., Wijidicks E.F., Rabinstein A.A. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology*. 2009;73:66–70. DOI: 10.1212/WNL.0B013E3181AAEA1B
9. 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:e329–e333. DOI: 10.1055/s-0038-1672187
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
11. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K.D., George J.N., Knoebel P.N., Kremer Hovinga J.A., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Peyvandi F., Sakai K., Sarode R., Thomas M.R., Tomiyama Y., Veyradier A., Westwood J.P., Scully M. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood*. 2021;137(14):1855–61. DOI: 10.1182/blood.202009150
12. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., Ederhy S., Gras J., Galicier L., Azoulay E., Provôt F., Maury E., Pène F., Mira J.P., Wynckel A., Presne C., Poullin P., Halimi J.M., Delmas Y., Kanouni T., Seguin A., Mousson C., Servais A., Bordessoulle D., Perez P., Hamidou M., Cohen A., Veyradier A., Coppo P. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the french thrombotic microangiopathies reference center. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13:293–302. DOI: 10.1111/jth.12790
13. Meloni G., Proia A., Antonini G., De Lena C., Guerrisi V., Capria S., Trisolini S.M., Ferrazza G., Sideri G., Mandelli F. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation. *Haematologica*. 2001;86:1194–1199.
14. Blombery P., Kivivali L., Pepperell D., Mcquillen Z., Engelbrecht S., Polizzotto M.N., Phillips L.E., Wood E., Cohnsey S. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Int. Med. J.* 2016;46:71–79. DOI: 10.1111/imj.12935
15. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2018;530–538. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530
16. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., Langley K., McDonald V., Austin S., Clark A., Lester W., Gooding R., Biss T., Dutt T., Cooper N., Chapman O., Cranfield T., Douglas K., Watson H.G., van Veen J.J., Sibson K., Thomas W., Manson L., Hill Q.A., Benjamin S., Ellis D., Westwood J.P., Thomas M., Scully M. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130:466–471. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656
17. Weil E.L., Rabinstein A.A. Neurological manifestations of thrombotic microangiopathy syndromes in adult patients. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021;51:1163–1169. DOI: 10.1007/s11239-021-02431-5
18. Berti de Marinis G., Novello S., Ferrari S., Barzon I., Cortella I., Businaro M.A., Fabris F., Lombardi A.M. Correlation between ADAMTS13 activity and neurological impairment in acute thrombotic microangiopathy patients. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016;42:586–592. DOI: 10.1007/s11239-016-1395-7
19. Bendapud P.K., Hurwitz S., Fry A., Marques M.B., Waldo S.W., Li A., Sun L., Upadhyay V., Hamdan A., Brunner A.M., Gansner J.M., Viswanathan S., Kaufman R.M., Uhl L., Stowel C.P., Dzik W.H., Makkar R.S. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
20. Thiago J., Castro D.S., Rittner L., Appenzeller S., Yamaguti-Hayakawa G.G., Colella M., De P.E.V., Bizzacchi J.M.A., Reis F., Orsi F.A. Association of plasmic score with neurological symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Blood*. 2019;5:94–95. DOI: 10.1182/blood-2019-129144
21. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17:52–63. DOI: 10.1038/s41569-019-0239-5
22. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., Phillips R., Thomas M., Collins R.F., Deforche L., Vanhoorelbeke K., Lane D.A. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:18578–18583. DOI: 10.1073/pnas.1411979112
23. Luken B.M., Turenhout E.A.M., Hulstein J.J.J., Van Mourik J.A., Fijnheer R., Voorberg J., 2005. The spacer domain of ADAMTS13 contains a major binding site for antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Haemost.* 2005;93:267–274. DOI: 10.1160/TH04-05-0301
24. Upreti H., Kasmani J., Dane K., Braunstein E.M., Streiff M.B., Shanbhag S., Moliterno A.R., John Sperati C., Gottesman R.F., Brodsky R.A., Kickler T.S., Chaturvedi S. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019;134:1037–1045. DOI: 10.1182/blood.2019001056
25. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16360. DOI: 10.1097/md.0000000000001636
26. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., Rondeau E., Zouiti F., Boisseau P., Poullin P., de Maistre E., Provôt F., Delmas Y., Perez P., Benhamou Y., Stepanian A., Coppo P., Veyradier A. 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:e237–e245. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
27. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двириных В.Н., Суринов 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*. 2022;67(1):42–61. [Galstyan G.M., Shmakov R.G., Klebanova E.E., Troitskaya V.V., Dvirnyk V.N., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Poznyakova Y.M., Polushkina E.S., Gaponova T.V., Mamleeva S.Yu., Pyregov A.V., Rogachevsky O.V., Sysoeva E.P., Tsvetaeva N.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnant women: delivery cannot be interrupted. Where should I put a comma? *Hematology and transfusiology*. 2022;67(1):42–61. (In Russian)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61
28. Xu, J., Guan, J., Li, Q., Qian, J., Wang, Y., Huang, Y., Chen, B., Yang, Y., 2021. Sudden coma at the onset of severe refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with successful treatment. *Transfus. Apher. Sci.* 2021;60:103225. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103225
29. Aksay E., Kiyani S., Ersel M., Hudaverdi O. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. *Emerg. Med. J.* 2006;23:2–3. DOI: 10.1136/emj.2006.036327
30. Sukumar S., Brodsky M., Hussain S., Cataland S., Chaturvedi S. Cardiovascular disease is a leading cause of death in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) survivors. *Blood*. 2020;136:22–23. DOI: 10.1182/blood-2020-138551
31. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., Vesely S.K., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017;1:590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124

Поступила 21.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan Gennady M.) — д-р мед. наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Клебанова Елизавета Евгеньевна (Klebanova Elizaveta E.) — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Оригинальные исследования

Мамлеева Светлана Юрьевна (Mamleeva Svetlana Yu.) — заведующая экспресс-лабораторией отдела реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>.

Федорова Светлана Юрьевна (Fedorova Svetlana Yu.) — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Дроков Михаил Юрьевич (Drokov Mikhail Yu.) — канд. мед. наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Яцык Галина Александровна (Yatsyk Galina A.) — канд. мед. наук, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>