

# Ишемический инсульт в молодом возрасте вследствие иммунной тромбоцитопении

Е.А. Савчук, С.Э. Меметова, Е.О. Савчук

## Ischemic Stroke in a Young Age of Immune Thrombocytopenia

E.A. Savchuk, S.E. Memetova, E.O. Savchuk

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7», г. Симферополь

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, неврологические осложнения, клинический случай, молодой возраст

### Резюме

#### Ишемический инсульт в молодом возрасте вследствие иммунной тромбоцитопении

Е.А. Савчук, С.Э. Меметова, Е.О. Савчук

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, критерии диагноза иммунной тромбоцитопении (ИТП), описаны основные клинические проявления заболевания и представлены неврологические осложнения ИТП. К неврологическим осложнениям ИТП относят периферические моно- и полиневропатии. Патогенетическим механизмом развития невропатий является внутринеуральное кровоизлияние и экстранеуральная компрессия нерва внутримышечными и внутрисуставными гематомами, а также повреждение миелиновой оболочки периферических нервов путем перекрестного реагирования аутоантигенов ганглиозидов тромбоцитов.

Заболевание также может осложняться развитием инсультов. К наиболее серьезным и опасным для жизни осложнениям ИТП относится внутримозговое кровоизлияние. У больных с тромбоцитопенией увеличен риск развития ишемических инсультов (ИИ). К основным механизмам развития ИИ относится повышение активности фибрина, вследствие влияния микрочастиц тромбоцитов – продуктов иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов, являющихся прокоагулянтами и увеличивающих риск тромботических осложнений, несмотря на тромбоцитопению. Описан клинический случай повторного развития ИИ у пациентки молодого возраста без модифицируемых факторов риска вследствие ИТП. Поскольку традиционные методы лечения, включающие применение антиагрегантов, ограничены у таких пациентов, а в литературе мало рекомендаций, оптимальная стратегия лечения неизвестна. Положительный результат оказался возможным благодаря последовательному подходу: сначала повышающему уровни тромбоцитов с помощью стероидов с последующим применением антиагрегантов. Тактика ведения в острый период ИИ и вторичной профилактики должна определяться совместно неврологом и гематологом с оценкой риска крово-

*Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Elena\_Savchuk12@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.*

*Меметова Себила Эльдаровна, врач-стажер ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: sebillatemetova@mail.ru, 295017, г. Симферополь, ул. Киевская 69, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»*

*Савчук Елена Олеговна, врач-невролог ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Контактная информация: D\_S13@mail.ru, 295024, Республика Крым, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября, д. 30, ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7».*

течений и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, неврологические осложнения, клинический случай, молодой возраст.

### Abstract

## Ischemic Stroke in a Young Age of Immune Thrombocytopenia

*E.A. Savchuk, S.E. Memetova, E.O. Savchuk*

The article discusses the issues of epidemiology, criteria for the diagnosis of immune thrombocytopenia (ITP), describes the main clinical manifestations of the disease and presents the neurological complications of ITP. Neurological complications of ITP include peripheral mono- and polyneuropathies. The disease can also be complicated by the development of strokes. The most serious and life-threatening complications of ITP include intracranial

hemorrhage. Patients with thrombocytopenia have an increased risk of developing ischemic strokes (IS). The article describes the main mechanisms of the development of neurological complications in patients with ITP. A clinical case of the development of repeated IS in a young patient without modifiable risk factors due to ITP is described. Currently, the optimal treatment strategy is unknown. The positive result was possible thanks to a consistent approach: first, increasing platelet levels with the help of steroids, followed by the use of antiplatelet agents. The tactics of management in the acute period of IS and secondary prevention should be determined jointly by a neurologist and a hematologist with an assessment of the risk of bleeding and thromboembolic complications.

Key words: immune thrombocytopenia, neurological complications, clinical case, young age.

## Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения и второй по частоте причиной смертности после ишемической болезни сердца [11]. Развитие инсультов тесно связано с наследственной предрасположенностью, особенностями образа жизни и наличием факторов риска. Основными причинами развития цереброваскулярных заболеваний являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, заболевания сердца, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение. Согласно статистике, около 3% всех инсультов развивается вследствие более редких причин [4]. К последним относят фибромускулярную дисплазию, васкулит, болезнь моямая, гипергомоцистеинемию, серповидноклеточную анемию, тромбофилии, диссекцию церебральных артерий, церебральную аутосомнодоминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Фабри, дефицит протеина С или S, мутацию Лейдена, антифосфолипидный синдром (АФС) [2]. Еще одним редким заболеванием, приводящим к тромботическим осложнениям, является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения). Впервые данная нозология была описана в 1735 году немецким врачом П. Г. Верльгофом и, впоследствии была названа его честь – болезнь Верльгофа. Данный эпоним до сих пор изредка используется в литературе вместо ИТП [17].

## Дефиниция

Первичная иммунная тромбоцитопения – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1].

Этиология ИТП не известна. Механизм развития ИТП связывают с выработкой антител к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов (ГП IIb/IIIa, реже к ГП Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI) и формированием комплекса антиген-антитело. В дальнейшем деструкция и элиминация тромбоцитов из кровотока происходит путем фагоцитоза в печени и селезенке [1]. В системе кровообращения возникает дисбаланс потребления и синтеза тромбоцитов и, как следствие, повышается риск спонтанных кровотечений [5].

## Эпидемиология

Заболеваемость среди взрослых составляет 0,2-0,4 случая на 10000 населения в год, а у детей – 0,2-0,7. Мужчины болеют в 5-6 раз чаще женщин. Смертность от кровотечения у пациентов с ИТП составляет 1% у детей и 5% у взрослых [13].

## Критерии диагноза ИТП:

- изолированная тромбоцитопения менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ , как минимум, в двух анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие антитромбоцитарных антител в высоком титре [16].

Диагностика ИТП основывается на исключении других причин тромбоцитопении, к которым относятся аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и АФС), лимфопролиферативные заболевания, инфицирование вирусом гепатита С, ВИЧ, инфекцией *Helicobacter pylori*.

Клинически заболевание может протекать бессимптомно, либо проявляться геморрагическим синдромом, который включает в себя петехиальную кожную сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, гематурию, метро- и меноррагии, а также кровоизлияния во внутренние органы, при этом гепато- и спленомегалия не характерны. Тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП [13].

Нередко к течению заболевания присоединяются неврологические расстройства. К неврологическим осложнениям ИТП относят периферические моно- и полиневропатии. Патогенетическим механизмом развития невропатий является внутриневральное кровоизлияние вследствие поражения *vasa nervorum*, экстраневральная компрессия нерва внутримышечными и внутрисуставными гематомами, а также повреждение миелиновой оболочки периферических нервов путем перекрестного реагирования аутоантигенов ганглиозидов тромбоцитов [12].

Наиболее серьезным и опасным для жизни осложнением ИТП является внутрочерепное кровоизлияние (ВЧК). При снижении уровня тромбоцитов до  $10-20 \times 10^9/\text{л}$  у пациента возрастает риск спонтанного кровотечения, в том числе и ВЧК [10]. Распространенность ВЧК у пациентов с ИТП составляет менее 1%, однако данная патология приводит к катастрофическим показателям смертности, составляющим 25-55% [6, 18]. Локализуются внутрочерепные гематомы чаще в супратенториальном отделе головного мозга. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5%.

ИТП может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений. Согласно исследованию Дж. С. Чандан, Т. Томаса, риск сердечно-сосудистых заболеваний на 38% выше у пациентов с ИТП по отно-

шению к здоровым пациентам с нормальным уровнем тромбоцитов.

К неврологическим осложнениям ИМП относится инфаркт головного мозга. В настоящее время в литературе [7, 9] описаны основные механизмы развития тромбоэмболических осложнений у больных с ИТП. Наиболее известна роль микрочастиц тромбоцитов (МТ) – продуктов иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов. МТ способствуют повышению активности фибрина, являются прокоагулянтами и увеличивают риск тромботических осложнений, несмотря на тромбоцитопению [7]. Описаны [14] и другие прокоагулянтные факторы: циркулирующие лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, активация системы комплемента и низкие уровни дизентегрин-подобной металлопротеазы с мотивом тромбоспондина-1 (ADAMTS-13). Лечение самой ИТП, включающее в себя применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), глюкокортикостероидов, спленэктомии, может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений [14].

Ишемический инсульт (ИИ) может развиваться у пациентов с бессимптомным течением заболевания и на фоне клинических проявлений ИТП. Тактика ведения больных с ИИ у пациентов с ИТП до сих пор остается сложной задачей для врачей всех специальностей.

## Цель исследования

Целью данного исследования является описание клинического случая повторного ИИ у 39-летней больной с ИТП для своевременной диагностики причин развития инсульта и определения тактики ведения данных пациентов.

## Клинический случай

Пациентка О, 1979 года рождения, поступила в региональный сосудистый центр (РСЦ) в сентябре 2021 г. с жалобами на нарушение речи, затруднение при подборе слов, онемение левых конечностей.

Заболела остро, утром отметила нарушение речи, самостоятельно вызвала скорую медицинскую помощь и с диагнозом: «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)» доставлена в РСЦ, где, после выполнения компьютерной томографии (КТ) головного мозга и выявления ранних признаков ОНМК по ишемическому типу, была госпитализирована с диагнозом: «Повторный ишемический инсульт в бассейне левой среднечерепной артерии (СМА)». Вышеописанное состояние развилось после длительного маточного кровотечения и снижения уровня тромбоцитов до  $25 \times 10^9/\text{л}$ .

Из анамнеза жизни известно, что в октябре 2020 пациентка перенесла ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии и задней мозговой артерии (ЗМА) с развитием слабости и онемения в левых конечностях, выпадением левых полей зрения. После прове-

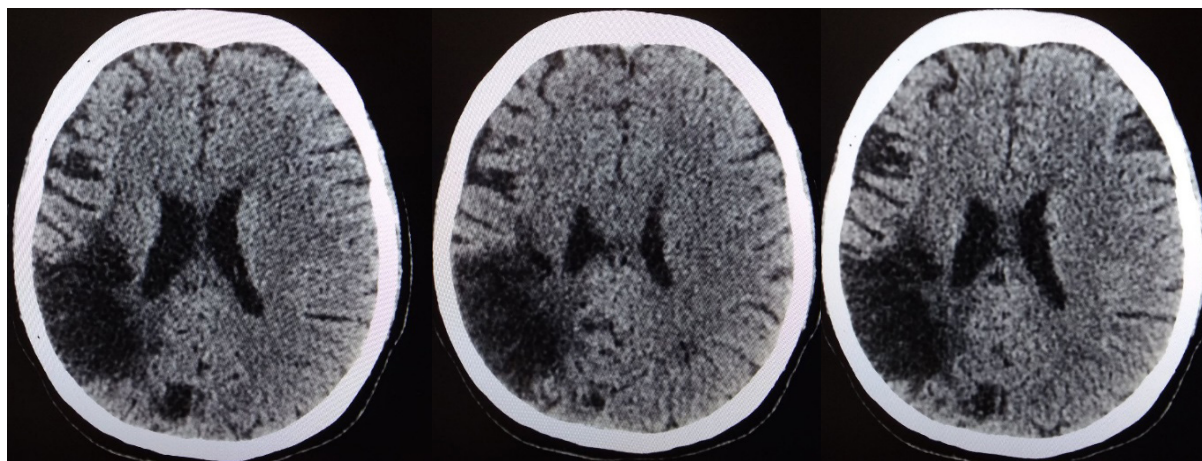


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии головного мозга больной О.

денного лечения левосторонний гемипарез регрессировал, онемение в левых конечностях продолжает сохраняться до настоящего времени. Также известно, что 2 года назад проходила лечение в отделении гинекологии по поводу маточного кровотечения, где впервые была выявлена анемия (гемоглобин – 59 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты –  $10 \times 10^9$ /л). Далее было проведено обследование в отделении терапии (лабораторное, инструментальное, трепанобиопсия костного мозга), исключена вторичная иммунная тромбоцитопения, гематологом установлен диагноз: «Первичная иммунная тромбоцитопения. Хроническая анемия тяжелой степени». После проведенного лечения – трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной масс отмечалась положительная динамика: гемоглобин 112 г/л, тромбоциты –  $193 \times 10^9$ /л. После выписки из стационара пациентка у гематолога регулярно не наблюдалась, антиагрегантную терапию после перенесенного инфаркта мозга не принимала. Наследственность по заболеваниям кроветворения не отягощена.

### Объективный статус

общее состояние средней тяжести. При осмотре кожных покровов определяются множественные гематомы верхних и нижних конечностей. Щитовидная железа, грудные железы, периферические лимфоузлы без особенностей. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Артериальное давление (АД) 140/80 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 82 удара в мин, SpO<sub>2</sub> = 97%. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления не нарушены.

### Неврологический статус при поступлении

Уровень сознания – ясное (по шкале ком Глазго 15 баллов). NIHSS – 2 балла. На вопросы отвечала с поддержкой, выявлена моторная афазия умеренно вы-

раженная, команды выполняла правильно. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальных знаков нет. Зрачки равновелики, реакции на свет живые. Движения глазных яблок в полном объеме, страбизма, диплопии не определялось. Отмечались сглаженность носо-губной складки и опущение угла рта слева. Глотание не нарушено. Сила в конечностях 5 баллов. Сухожильные рефлексy S>D. При проверке чувствительности выявлена левосторонняя гемигипестезия. Координационные пробы справа выполняла удовлетворительно.

### Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови: эритроциты  $3,53 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 103 г/л, гематокрит 28%, тромбоциты  $97 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $6,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 10%, сегментоядерные 68%, лимфоциты 17%, моноциты 2%, эозинофилы 3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 15 мм/ч.

В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи показатели без отклонений от нормы. Анализы на инфекционные заболевания (ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис) отрицательные.

Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) 94,4%, МНО 1,02 фибриноген 3,25 г, тромбиновое время 10,2%, АЧТВ 18,8 сек.

### Инструментальные методы исследования:

КТ головного мозга выявила в левой теменной области и области острова участки нарушения дифференцировки коры. В правой теменной и теменно-затылочной области, в левой теменной области определялись кисты. Заключение: КТ-картина соответствует ранним признакам ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, кистозным изменениям вещества головного мозга (рис. 1).

Эхокардиография без отклонений от нормы.

Дуплексное сканирование сосудов головы и шеи с цветным доплеровским картированием кровотока: гемодинамически значимых препятствий кро-



вотоку не выявлено. Скоростные показатели кровотока по средним, передним и задним мозговым артериям не снижены, симметричны. Скоростные показатели кровотока по основной и позвоночным артериям на интракраниальном уровне не снижены. Индексы периферического сосудистого сопротивления соответствуют норме. Признаков внутричерепной флебогипертензии нет.

ЭКГ: Ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

Рентгенография органов грудной клетки без патологии.

Консультация гематолога. Диагноз: Иммунная тромбоцитопения.

После проведения клинко-инструментального обследования установлен диагноз: Повторный (2020, 2021 г.) ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, неуточненный подтип в виде умеренно выраженной моторной афазии.

Фон: Иммунная тромбоцитопения

В стационаре больная получала кортексин 10 мг внутримышечно, мексидол 5% 10,0 в/в капельно, аспирин 100 мг. По рекомендации гематолога назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось: регрессировала моторная афазия, в ОАК возросло количество тромбоцитов. В неврологическом статусе сохранились элементы моторной афазии. По шкале Рэнкина 5 баллов.

Особенностью данного клинического случая является развитие повторных ИИ у пациентки молодого возраста без модифицируемых факторов риска, при отсутствии патологических изменений при инструментальных исследованиях сердца и сосудов головы и шеи вследствие патологии крови – ИТП. Диагноз был установлен ранее после развития маточного кровотечения и обследования в гинекологическом и терапевтическом отделениях и исключения вторичных причин развития тромбоцитопении. Повторный ишемический инсульт развился после маточного кровотечения и падения уровня тромбоцитов.

Лечение таких пациентов является сложной задачей. На данный момент не существует единого мнения о тактике лечения ИИ у пациентов с ИТП. При ведении таких пациентов необходимым условием является тесное сотрудничество между неврологом и гематологом. Единственным методом с высокой степенью доказательности, приводящим к реканализации в остром периоде инсульта является тромболитическая терапия (ТЛТ). При наличии клинических проявлений ИИ необходимо в краткие сроки оценить показания и противопоказания к проведению ТЛТ. Одним из противопоказаний к применению тромболитиков является тромбоцитопения при уровне тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [3].

Наибольшее распространение при ведении пациентов с ИИ на фоне ИТП получил ступенчатый подход в терапии: повышение числа тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  путем иммуносупрессии (применение внутривенных иммуноглобулинов, кортикостерои-

дов, спленэктомии), с последующим проведением антиагрегантной терапии. Эффективность иммуносупрессивной терапии объясняется снижением концентрации МТ в периферической крови. До сих пор эффективность антиагрегантов не доказана, в исследовании, проведенном Lee Y.J, и др. ни аспирина, ни дипиридамола не повлияли на уровень МТ в крови. Однако есть сообщения о незначительном снижении МТ после применения клопидогреля [15].

Кроме того, учитывая тот факт, что фрагментация тромбоцитов – это кальций-зависимый процесс, имеются данные об успешном применении блокаторов кальциевых каналов [8].

## Выводы

1. ИТП является одной из причин развития ИИ у лиц молодого возраста.

2. Наличие тромбоцитопении у больных с ИИ требует детального обследования для исключения других возможных причин тромбоцитопении и ИИ у лиц молодого возраста, таких как системная красная волчанка, АФС, лимфопролиферативные заболевания, инфицирование вирусом гепатита С, ВИЧ.

3. Осложнение ИТП инфарктом головного мозга требует определения тактики ведения данных пациентов врачами – неврологами совместно с гематологами. В настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по вторичной профилактике ИИ у больных ИТП и выбор зависит от оценки риска кровотечений и тромбозов.

## Литература

1. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых (Национальное гематологическое общество, 2018 г.)
2. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых (Всероссийское общество неврологов, 2020 г.)
3. Клинический протокол. Реперфузионная терапия ишемического инсульта (Всероссийское научное общество неврологов, 2019 г.)
4. Левин О.С., Штульман А.Р. Неврология. Справочник практического врача – 13-е изд., перераб. / М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 880с.
5. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis // *Platelets*. 2019;30:946-956.
6. Chrystal C, A Perez. Immune Thrombocytopenic Purpura and Intracranial Haemorrhage a Formidable Medical Challenge. *Open Access J Neurol Neurosurg* 2020; 14(2)
7. De La Pena. A, Fareed. J, Thethi. I et all. Ischemic stroke in the setting of chronic immune thrombocytopenia in an elderly patient—a therapeutic dilemma // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(3):324-6
8. Gümüş H., Yılmaz H. Severe ischemic stroke in a patients' with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. / *Turk J Phys Med Rehab*. 2015; 61: 171-174.
9. Hashmi J, Bakheit A.M. Ischaemic Stroke in a Patient with Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: An Unusual Clinical Dilemma // *J Med Cases* 2012; 3(3):204-206
10. İzak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia // *Rev Med Brux*. 2018; 6:45.
11. Katan M, Luft A. Global burden of stroke // *Semin Neurol*. 2018; 38(2):208-211
12. Katchan, V.; David, P.; Shoenfeld, Y. An idiopathic thrombocytopenic purpura with polyneuropathy // *Immunol. Res*. 2017, 65, 193-196.
13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H. Immune thrombocytopenia – Current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI // *Oncol Res Treat*. 2018;

41:2-4.

14. Ong C.Y, Vasamwala F.F. *Thrombotic paradox: ischaemic stroke in immune thrombocytopaenia. A case report and review* // *Cureus*. 2017; 9(12):e1904
15. Pishko A.M., Misgav M., Cuker A., et al. *Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists* / *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46:24-30
16. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group*. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-93
17. Stasi R, Newland AC. *ITP: a historical perspective* // *Br J Haematol*. 2011; 153(4):437-450.1
18. Zhao P., Zeng Q., Meng X. et al. *Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia: a single-centred study of 36 patients* / *HemaSphere*: June 2019; 3(1): p 117