

Острое нарушение мозгового кровообращения при эссенциальной тромбоцитемии (клинические случаи)

М.М. ТАНАШЯН¹, П.И. КУЗНЕЦОВА¹, А.А. РАСКУРАЖЕВ¹, И.Н. СУБОРЦЕВА², А.Л. МЕЛИКЯН²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящей статье описывается несколько клинических случаев развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Продемонстрирована неоднозначность этиологических факторов развития инсульта у больных с данной патологией. Наряду с тромбоцитозом важную роль играет наличие высокой аллельной нагрузки в гене *Jak2* (даже при нормальном количестве тромбоцитов). Отдельно рассматривается вопрос клинической эффективности этиологической и профилактической терапии.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярная болезнь, миелопролиферативные заболевания, гематология, нарушение функции эндотелия, свертывающая система крови, тромбоз.

Acute ischemic stroke in the setting of essential thrombocytemia (clinical cases)

М.М. TANASHYAN¹, P.I. KUZNETSOVA¹, A.A. RASKURAZHEV¹, I.N. SUBORTSEVA², A.L. MELIKYAN²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Research Center of Hematology, Moscow, Russia

This article describes several clinical cases of acute ischemic stroke among patients suffering from essential thrombocytemia. Ambiguity of etiological factors of stroke is demonstrated among patients with this pathology. Thrombocytosis and high allele load in the *Jak2* gene play an important role (even with normal platelet count) in progression of cerebrovascular disease. Also the question of effectiveness of preventive and etiological therapy is considered.

Keywords: acute ischemic stroke, cerebrovascular disease, myeloproliferative disorders, haematology, endothelial dysfunction, blood coagulation system, thrombosis.

АДФ – аденозиндифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Отр. – отрицательный

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

D-димер – продукт распада фибрина

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, которые характеризуются пролиферацией одной или нескольких клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Группа классических Ph-негативных МПЗ объединяет три нозологические формы: истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз [1–3]. Одним из основных клинических проявлений данных нозологических форм Ph-негативных МПЗ являются тромбозы (как артериальные, так и венозные) различной локализации, которые встречаются до 40% случаев [4]. В ряде исследований показана ассоциация цереброваскулярной патологии с МПЗ [5], причем важной особенностью нередко является развитие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) как дебюта – первого клинического проявления «асимптомного» МПЗ [6]. Возникновение ОНМК возможно также во время специфической циторедуктивной, антиагрегантной терапии основного гематологического заболевания. Тромботические осложнения как в дебюте, так и в процессе лечения МПЗ зачастую приводят к диагностическим трудностям и отрицательно влияют на прогноз заболевания.

В данной работе представлено описание двух клинических случаев ОНМК у пациентов с ЭТ.

Клинический случай 1

Пациентка М., 51 года, поступила в Научный центр неврологии с жалобами на остро развившуюся слабость в правых конечностях, онемение пальцев рук, приступы потери сознания с головокружением и тошнотой. Из анамнеза известно, что 5–6 лет назад выявлено повышение количества тромбоцитов в общем анализе крови до $600 \cdot 10^9/\text{л}$. Больная прошла обследование в Гематологическом научном центре Минздрава РФ, где установлен диагноз: миелопролиферативное заболевание, эссенциальная тромбоцитемия (*Jak2+*, аллельная нагрузка 80%). В связи с нарастающим тромбоцитозом (тромбоциты $900 \cdot 10^9/\text{л}$) больной назначена циторедуктивная терапия анагрелидом. В течение 2 лет терапии анагрелидом в средней суточной дозе 2 мг в день получен хороший эффект в виде нормализации числа тромбоцитов. Через 2 года от начала терапии внезапно развились слабость в правой руке и ноге, головокружение, тошнота, рвота. Бригадой скорой медицинской помощи больная доставлена в окружную клиническую больницу с диагнозом: «Острое нарушение мозгового кровообращения». При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлялся острый ишемический очаг в левом полушарии большого мозга. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы выявлялись стенозы до 20% обеих внутренних сонных артерий.

В клиническом анализе крови количество тромбоцитов менее $350 \cdot 10^9/\text{л}$. В течение 14 дней проводилось лечение по стандартам медицинской помощи при инсульте: реперфузионная терапия, гемодилюционная (пентоксифиллин), антиоксидантная, нейропротективная терапия, а также физиотерапия, массаж. В результате лечения сила в руке восстановилась.

Продолжала прием циторедуктивной терапии. Через месяц эпизод головокружения повторился, появилась слабость в правых конечностях, в связи с чем с диагнозом: «Повторное нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии» госпитализирована в Научный центр неврологии. Данные осмотра: состояние средней степени тяжести.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Зрачки равные, фотореакции живые, снижена конвергенция. Глазные щели, зрачки OD=OS. Нистагма нет. Чувствительность на лице не изменена. При пальпации точек выхода тройничного нерва болезненности нет. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Дисфагия, дисфония, дизартрия отсутствуют. Язык находится по средней линии. Легкий парез мышц правых конечностей. Сухожильные рефлексы живые, $D > S$. Патологические рефлексы отсутствуют. Четких чувствительных расстройств нет. Координаторные пробы выполняются с дискоординацией слева. В позе Ромберга пошатывается. Функции тазовых органов не нарушены. Общий анализ крови: Hb – 139 г/л, эр. – $3,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, цв. пок. – 1,22; тр. – $274 \cdot 10^9/\text{л}$, л. – $9,4 \cdot 10^9/\text{л}$, п. – 0%, с. – 42%, э. – 1%, лимф. – 52%, мон. – 5%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм в час. Коагулограмма: фибриноген – 2,651 г/л (2,2–4,0 г/л), протромбиновое время – 10,8 с (9–12,6 с); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27,2 с (24,0–35,0 с), фибринолитическая активность – 18% (14–16%), индекс фибринолиза – 1,1 (0,8–1,2), ретракция кровяного сгустка – 57 (44–68), бета-фибриноген – отр., этаноловый тест – отр., D-димеры $< 0,5$ мкг/мл. Агрегация тромбоцитов: под влиянием адреналина – 11% (37–43%), аденозиндифосфат (АДФ) – 18% (40–46%); прием антиагрегантов). Инструментальные методы исследования – МРТ головного мозга: в левом полушарии большого мозга в сером и прилежащем белом веществе апикальной поверхности теменной доли и в глубоких отделах белого вещества определяются небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2df, ДВИ, пониженной в режиме MP-RAGE, изоинтенсивной на ИКД (измеряемом коэффициенте диффузии)-карте – картина острых инфарктов в левом полушарии большого мозга. Очаги повышенной интенсивности в головке хвостатого ядра справа и варолиевом мосту. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: негрубые проявления атеросклероза в виде локального утолщения до 1,4 мм комплекса интимамедиа в бифуркации обеих общих сонных артерий и гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки в

устье правой подключичной артерии (стеноз 20–25%), "S"-образный изгиб обеих внутренних сонных артерий. Показатели линейной скорости кровотока в сонных и позвоночных артериях в пределах нормы без значимой асимметрии сторон. Отмечена непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий до входа в позвоночный канал и между поперечными отростками шейных позвонков.

Назначена нейрометаболическая, антиагрегантная терапия. Несмотря на нормальное количество тромбоцитов, произошло повторное нарушение мозгового кровообращения, поэтому по согласованию с лечащим гематологом анагредид отменен, назначена гидроксимочевина в дозе 1000 мг в день. Проводились индивидуальные занятия лечебной гимнастикой с инструктором-методистом, массаж. В результате лечения отмечалась положительная динамика: выросла сила в руке и ноге, уменьшилась вестибуло-мозжечковая симптоматика.

При повторном визите через 6 мес нарастания неврологической симптоматики не отмечено, количество тромбоцитов находилось в пределах нормы.

Клинический случай 2

Пациентка С., 56 лет, поступила в Научный центр неврологии с жалобами на слабость в правой верхней конечности, головокружение, общую слабость, головные боли. Из анамнеза известно, что длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления до 200/160 мм рт. ст., постоянно принимает гипотензивные препараты. В 2002 г. диагностирован сахарный диабет II типа, по поводу чего неоднократно госпитализировалась в эндокринологическое отделение по месту жительства (в настоящий момент терапия скорректирована). В 2006 г. перенесла тромбоз глубоких вен голени, выявлено увеличение количества тромбоцитов до $800 \cdot 10^9/\text{л}$. Постоянно принимала антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В 2010 г. перенесла нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии с полным восстановлением неврологических функций. В 2012 г. в Гематологическом научном центре МЗ РФ установлен диагноз: эссенциальная тромбоцитемия (*Jak2+*, аллельная нагрузка 70%; тромбоциты более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$). Назначена терапия гидроксимочевинной по 1000–1500 мг/сут, в результате которой количество тромбоцитов снизилось до $600 \cdot 10^9/\text{л}$. В марте 2014 г. стала отмечать неловкость в правой руке, покалывание в правой половине лица, в связи с чем через месяц обратилась в Научный центр неврологии, где по данным нейровизуализации выявлен подострый ишемический очаг в левом полушарии большого мозга.

При госпитализации в Научный центр неврологии общее состояние средней степени тяжести.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Зрачки и глазные щели $D=S$, движения глазных яблок в полном объеме. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Гипалгезия на правой половине лица. Сглажена правая носогубная складка. Слух $D=S$, не снижен. Нистагм отсутствует. Язык девирует влево. Снижена сила в правой руке, больше в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы живые, симметричные на верхних конечностях, отсутствуют на нижних конечностях. Положительный

Сведения об авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд-нием, ORCID: 0000-0002-5883-8119

Раскуражев Антон Алексеевич – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отд-ния, ORCID: 0000-0003-0522-767X

Суборцева Ирина Николаевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния стандартизации методов лечения, ORCID: 0000-0001-9045-8653

Меликян Анаит Леоновна – д.м.н., зав. отд-нием стандартизации методов лечения, ORCID: 0000-0002-2119-3775

Контактная информация:

Кузнецова Полина Игоревна – к.м.н., врач 1-го неврологического отд-ния, ORCID: 0000-0002-4626-6520; тел.: 8(926)142-46-48; e-mail: an-gioneurology0@gmail.com

симптом Бабинского справа. Координаторные пробы выполняется с промахиванием с обеих сторон. В позе Ромберга пошатывается. Гемипарестезия справа.

В лабораторных данных клинический анализ крови: Hb – 127 г/л, эр. – $4,9 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. – 0,79, тр. – $914 \cdot 10^9$ /л, л. – $14,3 \cdot 10^9$ /л, п.н. – 1%, с. н. – 43%, лимф. – 49%, мон. – 3%; СОЭ – 26 мм в час. Коагулограмма: фибриноген – 5,422 г/л, протромбиновое время – 9,4 с, АЧТВ – 37,2 с, фибринолитическая активность – 16%, индекс фибринолиза – 1,1, бета-фибриноген – отр., этаноловый тест – отр., D-димеры <0,5 мкг/мл. Агрегация тромбоцитов: с АДФ – 15%, с адреналином – 15% (прием антиагрегантов).

Данные инструментальных исследований: дуплексное сканирование магистральных артерий головы – начальные проявления атеросклероза в виде утолщения комплекса интима–медиа сонных артерий. Гемодинамически незначимая деформация хода правой подключичной артерии, левой внутренней сонной артерии. Непрямолинейность правой общей сонной и обеих позвоночных артерий.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: клапанная недостаточность в задней большеберцовой вене слева, обеих больших подкожных вен и их притоках на голени. Остальные исследованные вены нижних конечностей без ультразвуковой патологии.

Проводилась нейрометаболическая, антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), циторедуктивная терапия (гидроксимочевина), а также индивидуальные занятия лечебной гимнастикой и массаж. В результате лечения отмечена положительная динамика: выросла сила в руке. При повторном визите через несколько месяцев неврологической симптоматики не отмечено, количество тромбоцитов было в норме.

Обсуждение

Даже принимая во внимание прием антиагрегантной терапии, не всегда можно быть уверенным в полноценности проведения профилактики тромбоцитических осложнений. Так, в пер-

вом случае, несмотря на адекватное снижение количества тромбоцитов и проведение патогенетической терапии, отмечалось формирование повторных церебральных тромбоцитических осложнений. Во втором случае отсутствие значимого эффекта от проводимой циторедуктивной терапии (сохранялся гипертромбоцитоз) привело к развитию повторных ОНМК. Указанные наблюдения подчеркивают неоднозначность гемостазиологических нарушений при МПЗ, которые не ограничиваются лишь прямой ассоциацией риска тромбоцитических явлений с повышением количества тромбоцитов.

Данные клинические случаи пациентов с ЭТ описывают наличие рецидивирующих тромбоцитических осложнений, несмотря на проведение циторедуктивной и антиагрегантной терапии, что может быть объяснено высокой аллельной нагрузкой в гене *Jak2* (более 70%) у больных в 2 описанных клинических случаях (по международной прогностической шкале риска развития артериальных тромбозов при ЭТ – IPSET-thrombosis, мутация гена *Jak2* оценена в 2 балла).

Известно также, что в гемостазе при МПЗ принимают участие не только тромбоциты, эритроциты (являющиеся мощными индукторами агрегации тромбоцитов), но также и лейкоциты [7, 8]. Учитывая, что в настоящее время нет эффективных препаратов, действующих на агрегационные свойства всех форменных элементов крови, возможно, это станет темой для дальнейших разработок лекарственных препаратов в этой области.

Приведенные клинические примеры указывают на необходимость разработки четких алгоритмов ведения пациентов с МПЗ с целью адекватной профилактики центральных венозных заболеваний.

Информированность специалистов-гематологов о возможном развитии острой и хронической цереброваскулярной патологии при МПЗ, с одной стороны, а с другой – информированность неврологов о МПЗ может значительно повысить качество и своевременность проведения адекватной профилактики осложнений при гематологической патологии и различных проявлений сосудистых заболеваний головного мозга тромбоцитического генеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Миелопролиферативные новообразования: новые данные. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(2):218-228. [Melikyan AL, Subortseva IN. Malignant Myeloproliferative diseases. *Clinical Hematology. Fundamental Study and Clinical practice*. 2016; 9(2):218-228. (In Russ.)].
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Reviews*. 2016; 30(6):453-459. doi: 10.1016/j.blre.2016.06.001
3. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8(2):41-45. [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Lagoda OV, Shabalina AA, Subortseva IN, Melikyan AL. Myeloproliferative disorders and ischemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2014; 8(2):41-45. (In Russ.)].
4. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Судариков А.Б., Соколова М.А., Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голеньков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.) *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(S1):25-60. [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA, Zaritskiy AY, Lomaia EG, Shuvaev VA, Gritsaev SV, Martynkevich IS, Afanasiev BV, Morozova EV, Baykov VV, Golenkov AK, Ivanova VL, Kaplanov KD, Pospelova TI, Ageeva TA, Shatokhin YV, Savchenko VG. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Hematology and transfusiology*. 2017; 62(S1):25-60. (In Russ.)].
5. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Меликян А.Л. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рН-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3):46-50. [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, Shabalina AA, Lagoda OV, Melikyan AL. Chronic and acute cerebrovascular pathology in the setting of Ph-negative myeloproliferative disease. *Hematology and transfusiology*. 2016; 61(3):46-50. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150
6. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Raskurazhev AA, Lagoda OV, Subortseva IN, Melikyan AL. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovascular diseases extra*. 2016; 6(3):66-70. doi: 10.1159/000448597
7. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009; 114(4):759-763. doi: 10.1182/blood-2009-02-206797
8. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*. 2006; 91(2):169-175.

Поступила 28.11.2017