

Некоторые аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями

М.М. Танашян, д.м.н., профессор; **П.И. Кузнецова**; **А.А. Раскуражев**, к.м.н.; **О.В. Лагода**, к.м.н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Резюме. Пациенты с миелопролиферативными заболеваниями (патологией крови, приводящей к увеличению количества форменных элементов) находятся в группе высокого риска по раннему развитию тромботических осложнений. В данной статье рассматриваются клинические случаи острых нарушений мозгового кровообращения на фоне нарушения гемореологии и гемостаза, сопровождающих миелопролиферативные заболевания. Отдельно обсуждаются вопросы медикаментозной профилактики повторных цереброваскулярных эпизодов, в частности, возможность назначения комбинированной антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, цереброваскулярная патология, инсульт, профилактика, ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л.

Certain aspects of stroke prevention in patients with myeloproliferative diseases

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurajev, O.V. Lagoda
Research Center of Neurology, Moscow

Summary. Patients with myeloproliferative disorders (blood pathology, in which there is an increase in the number of blood cells) are at a high risk of developing thrombotic complications. The present article deals with clinical cases of stroke resulting from hemostasis and hemorheology abnormalities which accompany myeloproliferative diseases. Different aspects of secondary stroke prevention are also discussed, particularly, combined antiplatelet therapy in this patient cohort.

Key words: myeloproliferative disorders, cerebrovascular disease, stroke, prevention, acetylsalicylic acid, dipyridamol.

Введение

Тромбоз и тромбообразование занимают ведущую роль не только среди осложнений заболеваний, но и зачастую являются причиной многих патологических состояний. Наличие тромботических осложнений у пациента определяет течение, а иногда и исход заболевания. Одним из этиологических факторов указанного состояния является изменение реологических свойств крови (как одной из составляющих триады Вирхова). Последнее может быть следствием увеличения количества форменных элементов, что встречается при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ): патологии, возникающей на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующейся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки [5, 26].

Наиболее известным МПЗ является истинная полицитемия (болезнь Вакеза, или эритремия). В 1951 году У. Дамешек ввел термин «миелопролиферативные заболевания» для обозначения истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза [24]. Этиологические причины возникновения заболевания до конца не изучены. Ведущей гипотезой является воздействие внешних факторов, повреждающих

геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Одним из основных высокоспецифичных диагностических критериев МПЗ является мутация в гене тирозинкиназы-2 (JAK2) [16], встречающаяся у двух из трех пациентов с МПЗ [7] и в 98% случаев с истинной полицитемией [7]. Мутации в генах JAK2 подтверждают клональный характер и имеют важное дифференциально-диагностическое значение [19, 25]. У многих пациентов с МПЗ нет клинических проявлений, и выявляемые у них изменения в клиническом анализе крови – зачастую находка при профилактических осмотрах; при этом «симптомные» пациенты дебютируют с различного рода тромбозами артериальной и венозной сети самых разных локализаций. Наиболее значимую роль играют тромбозы магистральных артерий головы, которые приводят к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и/или транзиторным ишемическим атакам; тромбозы коронарных артерий, приводящие к развитию инфаркта миокарда, а также тромбозы периферических артерий любой локализации [6, 18].

Пациенты с МПЗ находятся в группе высокого риска по смертности от тромботических осложнений различной локализации. Так, в исследовании ECLAP смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 41%, из них 15% – острый

коронарный синдром, 8% – застойная сердечная недостаточность, 8% – ишемический инсульт, 8% – тромбоз легочных артерий. Общее число тромбозов (артериальных и венозных) в этой когорте пациентов – 3,8 на 100 человек ежегодно [11]. В проспективном исследовании пациентов с эссенциальной тромбоцитемией тромбозы встречались у 2–4% больных [14], причем распространенность артериальных тромбозов в 3 раза выше, чем венозных [9, 10, 21].

Патогенез тромбозов при МПЗ – это многокомпонентный процесс, включающий в себя морфологические и функциональные изменения клеточных элементов крови, уменьшение анти-тромботической активности эндотелия и прокоагулянтное состояние плазмы [1]. При МПЗ выявляются биохимические нарушения в структуре мембран эритроцитов в сторону снижения деформируемости последних, что создает дополнительные условия для агрегации эритроцитов и нарушения движения в микроциркуляторном русле [27], приводящего к нарастанию тканевой гипоксии. Ишемическое повреждение усугубляют активированные тромбоциты, запускающие каскад реакций в крови, в результате которого они осаждаются на стенке сосуда вместе с лейкоцитами, что в свою очередь создает условия функционально измененным эритроцитам также оседать на поверхности формирующегося тромба.

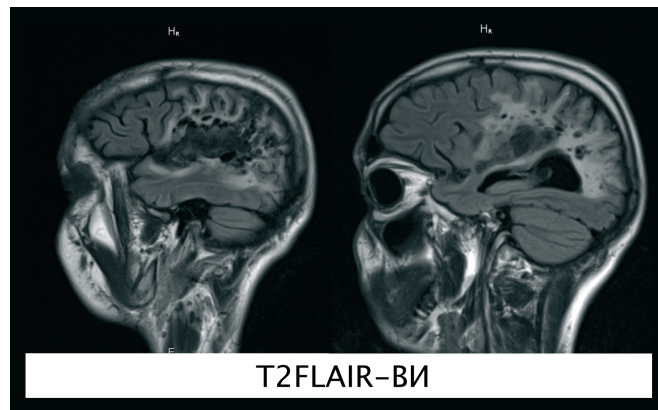
Описанный выше патогенез тромботических осложнений позволяет идентифицировать основные точки приложения при назначении превентивной терапии пациентам с МПЗ [2]. Так, наиболее оптимальным представляется использование антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота, дипиридабол, клопидогрел), в том числе, с комбинированным механизмом действия. Несмотря на обилие рекомендаций по первичной и вторичной профилактике цереброваскулярной патологии в целом, недостаток данных по персонализированной терапии у отдельных групп пациентов (в частности, у больных с МПЗ) приводит к необходимости решать в клинической практике не всегда однозначные задачи.

Проиллюстрируем данное положение несколькими клиническими примерами из практики 1-го неврологического отделения Научного центра неврологии.

Пациент К., 30 лет, при поступлении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» предъявлял жалобы на слабость в левой руке и ноге. Из анамнеза известно, что на фоне абсолютного здоровья заболел остро, когда утром не смог встать с постели из-за слабости в левой руке и ноге. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в неврологический стационар. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга признаки ишемии в правой височно-теменно-затылочной области. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии. Тромбэктомия, локальный тромболитизис не проводились. При обследовании в остром периоде в общем анализе крови тромбоцитоз до 630 тыс. В связи с выраженными изменениями в крови и отсутствием сопутствующей сосудистой патологии консультирован в ФГБУ «Гематологический научный центр», диагноз: «Миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия». Обратился в Научный центр неврологии для проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении в неврологическом статусе: Сознание ясное. Ориентирован, адекватен. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки, глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма нет. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Левосторонний спастический гемипарез: в проксимальных отделах левой руки до 1,5–2 баллов, в кисти до плечии, в ноге до 2 баллов. Мышечный тонус резко повышен в левой руке и ноге по спастическому типу. Сухожильные рефлексы S>B, резко повышены. Положительный симптом Бабинского слева. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга неустойчив. Левосторонняя гемигипестезия.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования

При МРТ головного мозга: данные соответствуют постинфарктным изменениям в правом полушарии большого мозга (рис. 1). При МР-ангиографии: окклюзия правой внутренней сонной артерии (ВСА).



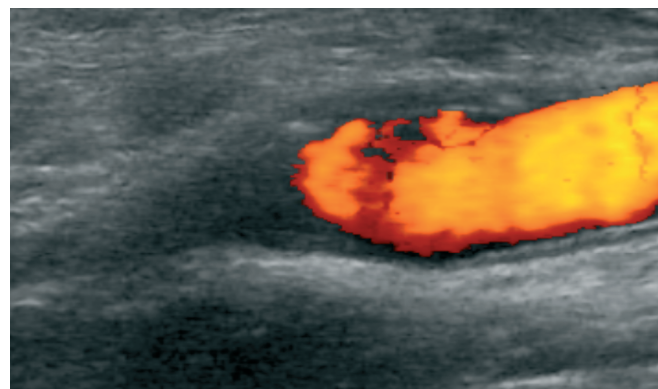
◆ **Рис. 1.** Пациент К., 30 лет. Магнитно-резонансная томография: постинфарктные изменения в правом полушарии большого мозга.

По данным ЭхоКГ: без патологии. По данным МР-ангиографии: окклюзия правой ВСА (рис. 2).



◆ **Рис. 2.** Пациент К., 30 лет. Магнитно-резонансная ангиография: окклюзия правой ВСА.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: окклюзия правой ВСА (рис. 3).



◆ **Рис. 3.** Пациент К., 30 лет. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: окклюзия правой ВСА.

Пациенту выполнено детальное гемореологическое обследование: в клиническом анализе крови тромбоцитоз до $956 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии специфической циторедуктивной терапии); в биохимическом анализе крови без патологии; агрегация тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата (АДФ) 22%, адреналина 24%, на фоне длительного приема ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола; в коагулограмме без существенных отклонений от нормы на фоне приема нового перорального антикоагулянта. При исследовании реологических характеристик эритроцитов обращает на себя внимание снижение деформируемости эритроцитов и скорости дезагрегации. На фоне назначенной циторедуктивной, нейрометаболической терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня тромбоцитов, на фоне проводимого лечения также выросла сила в левой руке до 3 баллов. Острое развитие очаговой неврологической симптоматики на фоне миелопролиферативного заболевания (эссенциальной тромбоцитемии) в отсутствие сосудистой патологии позволяет говорить о ведущей роли гематологической составляющей в развитии у представленного пациента тромботического окклюзирующего поражения ВСА с последующим формированием инфаркта головного мозга. Возраст пациента в сочетании с обширным инфарктом головного мозга потребовал назначения комбинированной антитромботической терапии (как антиагрегантной, так и антикоагулянтной), что позволило проводить адекватную профилактику повторных тромботических эпизодов.

Пациентка С., 56 лет, поступила в Научный центр неврологии с жалобами на головокружение, неустойчивость при ходьбе. Из анамнеза известно, что заболела утром предыдущего дня, когда, встав с постели, почувствовала головокружение, не смогла дойти до ванной. Обратилась за медицинской помощью не сразу (через 5 ч); при поступлении: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Контактна, в месте, времени, собственной личности ориентирована. Поля зрения не изменены. Движения глазных яблок в полном объеме, глазные щели, зрачки равные. Лицо симметрично. Горизонтальный нистагм при взгляде вправо. Язык по средней линии. Парезов нет. Глубокие рефлексы симметрично снижены. Патологических рефлексов не выявлено. Снижение болевой чувствительности по полиневритическому типу. Координаторные пробы выполняет с дисметрией с обеих сторон. В позе Ромберга выраженная неустойчивость. Походка шаткая.

Из общего анамнеза известно, что более 10 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией (с максимальным подъемом цифр артериального давления до 180/100 мм рт. ст.). В течение 5 лет наблюдается в Гематологическом научном центре с диагнозом «Миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия». Постоянно принимает сахароснижающую, гипотензивную терапию, а также препараты ацетилсалициловой кислоты (100 мг/с) в качестве антиагрегантной терапии; циторедуктивную терапию не получала.

При МРТ головного мозга визуализируется «острый» ишемический очаг в правом полушарии мозжечка. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы определяется атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий со стенозированием обеих ВСА до 50%. В общем анализе крови обращает на себя внимание тромбоцитоз до 650 тыс. При анализе агрегационных характеристик тромбоцитов определяется 30% уровень индуцированной агрегации (как под воздействием АДФ, так и под влиянием адреналина). В стационаре проводились нейрометаболическая терапия, физиотерапевтические мероприятия, на фоне чего в состоянии пациентки наметилась положительная динамика в виде умеренного регресса вестибулярных расстройств. Учитывая высокий риск повторного ишемического инсульта, пациентке был назначен в качестве дополнительного антиагрегантного препарата дипиридамол (Курантил 75 мг 2 раза в день). В течение 3-х лет (по настоящее время) динамического наблюдения у пациентки не отмечалось повторных ишемических эпизодов.

Обсуждение

Миелопролиферативные заболевания – это группа заболеваний, характеризующаяся постоянной клеточной пролиферацией в красном костном мозге. Ежегодная заболеваемость насчитывает 4–6 случаев на 100 тыс. населения [23].

Очень часто дебютом заболеваний крови бывают тромбозы (как артериальные, так и венозные) [17] различной локализации [15]. При этом смертность больных с МПЗ в результате цереброваскулярных заболеваний в 1,5 раза выше, чем в популяции [12, 15, 18]. Ведущая роль в патогенезе тромбозов – это изменение морфологических и функциональных характеристик форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), которые начинают продуцировать протромботические факторы: активируются прокоагулянтные свойства, вырабатываются протеолитические ферменты (эластаза, миелопероксидаза, катепсин G), выделяются провоспалительные цитокины, экспрессируются молекулы адгезии [13]. В сочетании с повреждением эндотелия (высоким гематокритом и протеолитическими ферментами измененных красных и белых клеток крови) приводит к формированию тромбозов. Подобная склонность к тромбо-

образованию обуславливает поиск новых препаратов для первичной и вторичной профилактики ишемических нарушений [3]. Одним из таких препаратов является дипиридамо́л, хорошо зарекомендовавший себя в комплексной терапии у данной группы пациентов.

Заключение

Пациенты с МПЗ представляют серьезный клинический интерес как в связи с молодым возрастом дебюта различных тромботических осложнений (в особенности, цереброваскулярной патологии [22]), так и вследствие преобладания гемореологических факторов, предрасполагающих к тромбозу. Последнее определяет возможность назначения таким пациентам более интенсивной антитромботической терапии – данное обстоятельство продемонстрировано описанными выше клиническими примерами. Назначение в качестве дополнительной антиагрегантной терапии препарата дипиридамо́л [4] у пациентов с МПЗ является обоснованной и адекватной мерой снижения риска развития острых цереброваскулярных заболеваний. ■

Литература

1. Академия инсульта. Альманах № 4 / Под ред. М.А. Пирадова. – М.: Медиа Менте, 2017. – 150 с.
2. Академия инсульта. Альманах № 3 / Под ред. М.А. Пирадова. – М.: Медиа Менте, 2017. – 178 с.
3. Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Системный тромболитиз при ишемическом инсульте // *Medica mente*. – 2016. – № 1. – С. 27-30.
4. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Рациональная фармакотерапия цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2016. – № 3. – С. 3-6.
5. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Меликян А.Л. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при ренегативных миелопролиферативных заболеваниях // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 46-50.
6. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2014. – 8(2). – С. 41-45.
7. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C et al. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders // *Lancet*. – 2005; 365(9464): 1054-1061. Err. in: *Lancet*. – 2005; 366(9480): 122.
8. Brodmann S.I., Passweg J.R., Gratwohl A., Tichelli A., Skoda R.C. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death // *Ann Hematol*. – Jun 2000; 79(6): 312-318.
9. Campbell P.J., Bareford D., Erber W.N. et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy // *J. Clin Oncol*. – 2009; 27(18): 2991-2999.
10. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F. et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients // *Blood*. – 2011; 117(22): 5857-5859.
11. Cross N.C. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms // *Hematology (Am Soc Hematol. Educ Program)*. – 2011; 2011: 208-214.
12. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia // *Haematologica*. – 2009; 94(5): 733-737.
13. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia // *British J. of Haematology*. – 2005; 128(3): 275-290.
14. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia // *N Engl. J. Med*. – 2005; 353(1): 33-45.
15. Hultcrantz M., Wilkes S.R., Kristinsson S.Y., Andersson T.M. et al. Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study // *J. Clin. Oncol*. 2015; 33(20): 2288-2295. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6652. Epub. Jun 1. 2015.
16. James C., Delhommeau F., Marzac C. et al. Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis // *Leukemia*. – 2006; 20(2): 350-353.
17. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia // *Platelets*. – 2006. 17(8): 528-544.
18. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia // *Neurology*. – 1993; 43: 1107-1110.
19. Nazabal E.R., Lopez J.M., Perez P.A., Corral P.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera. *Postgrad. Medical J.* – 2000; 76: 658-659.
20. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera // *Leukemia*. – 2007; 21: 1960-1963.
21. Smaiberg J.H., Arends L.R., Valla D.C., Kiladjan J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis // *Blood*. – 2012; 120(25): 4921-4928.
22. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovascular diseases extra* // *Karger (Switzerland)*. – 6(3): 66-70.
23. Tefferi A., Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies // *J. of Clinical Oncology*. – 2011; 29(5): 573-582. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8711. Epub 2011.
24. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek // *Leukemia*. – 2008; 22(1): 3-13.
25. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel // *Blood*. – 2007; 110: 1092-1097.
26. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia // *J. of Clinical Oncology*. – 2005; 23(33): 8520-8530.
27. Turitto V.T., Weiss H.J. Red blood cells: their dual role in thrombus formation // *Science*. – 1980; 207(4430): 541-543.