Milli Nevrologiya Jurnalı № 1 (23) 2023, səh. 80-83 https://doi.org/10.61788/njn.v1i23.13

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Шатохин Ю.В., Снежко И.В.*, Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Среди гемореологических форм тромбофилий важная роль отводится хроническим миелопролиферативным заболеваниям (ХМПЗ): истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичному миелофиброзу, осложнениями которых являются артериальные и венозные тромбозы, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Выявление изменений в гемограмме у таких пациентов требует тщательного обследования для исключения ХМПЗ: контроль показателей гемограммы в динамике, гемостазиологическое обследование, определение уровня эритропоэтина, размеров селезенки, молекулярно-генетическое исследование. Больным ХМПЗ и ОНМК необходимо своевременно начинать циторедуктивную терапию (α-интерфероны, гидроксимочевина), проводить активное длительное антитромботическое лечение (антикоагулянты, дезагреганты) с целью профилактики тромбоэмболий и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: тромбофилии, миелопролиферативные заболевания, острое нарушение мозгового кровобращения, гемограмма, коагулограмма, молекулярно-генетическое обследование, антитромботическая терапия.

Общеизвестна склонность к тромбозам, инфарктам органов и гангренам конечностей больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) такими, как истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Частота осложнений составляет 30% и более при ИП и несколько ниже при ЭТ. При ЭТ артериальные тромбозы преобладают над венозными, которые более характерны для ИП. При ИП тромбозы могут наблюдаться в крупных сосудах, особенно в цереброваскулярной и кардиоваскулярной системах. У больных с ЭТ обычно отмечаются микроциркуляторные нарушения, такие как эритромелалгия и транзиторные неврологические нарушения [1, 2].

При полицитемии склонность к тромбозам, ишемиям и инфарктам органов, а также к развитию гангрен конечностей бывает, как правило, тем выше, чем выше у больных уровень гемоглобина (Hb), число эритроцитов (Er) в крови, гематокрита (Hct), тромбоцитов (Plt), и чем более замедлена у них скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 2].

К сожалению, опыт показывает, что повышение уровня Er, лейкоцитов, Plt, замедленная СОЭ, спленомегалия неправильно учитываются и оцениваются лечащими врачами, чему в немалой степени способствуют ошибочные нормативы клеточного состава крови и СОЭ, приводимые в различных руководствах и справочниках. При этом, верхняя граница нормального уровня Er часто определяется у мужчин как 5,1-5,5х1012/л, нормальная СОЭ – в пределах 1-10 или 1-15 мм/ч. Между тем, многочисленные контрольные исследования показывают, что содержание Er ≥5,0х1012/л с соответствующим высоким содержанием Hb является опасным, поскольку может сопровождаться тромбозами коронарных, мозговых и периферических кровеносных сосудов. Точно также замедление СОЭ менее 4 мм/ч говорит о повышении вязкости крови и склонности к тромбозам, в чем гематологи убеждаются при исследовании больных с полицитемией, у которых СОЭ, в подавляющем большинстве случаев, замедлена до 0,5-2 мм/ч. [1, 2].

Часто при латентном течении миелопролиферативного заболевания, протекающего с тромботическими осложнениями, возникают трудности в диагностике основного заболевания. Полицитемия или тромбоцитоз у этих больных могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей и затрудняет диагностику ХМПЗ.

С целью уточнения генеза тромбофилии при ОНМК необходимы контроль показателей гемограммы, коагулограммы, определение уровня эритропоэтина, определение размеров селезенки, при возможности – гистологическое иссле-

*E-mail: i.snezhko@mail.ru

дование костного мозга, исследование на наличие молекулярного маркера ХМПЗ (мутации генов JAK-2, MPL, CALR) [4-7].

Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных ХМПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути, проявляющейся пролиферацией миелоидного ростка, увеличение количества Er, лейкоцитов и Plt периферической крови при ИП или изолированный тромбоцитоз при ЭТ. Мутации в генах JAK2 и MPL имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов. Наряду с этим, активно изучается значимость данных мутаций в прогнозе ХМПЗ. Так, мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, низкой концентрацией Hb и числа Plt. В литературе нет описания связи мутации гена MPL с выживаемостью и риском трансформации в острый лейкоз [8, 9].

При развитии тромботических осложнений у пациентов с впервые выявленном ХМПЗ встречаемость мутации JAK2 составляет: при ишемических инсультах – 3,3-6%, при тромбозах висцеральных вен – 19-27%. В случае ЭТ выявление мутации JAK2V617F ассоциировано с увеличением риска артериальных тромбозов. В целом высокая аллельная нагрузка JAK2V617F ассоциирована с пожилым возрастом, повышенной концентрацией Hb, лейкоцитозом и тромбоцитопенией. В случае выявления мутации JAK2 в 12 экзоне заболевание характеризуется преимущественно субнормальным уровнем эритропоэтина в сыворотке крови, более молодым возрастом на момент постановки диагноза, однако, различий в выживаемости не выявлено. Несмотря на ряд проведенных исследований, не представляется возможным сделать однозначное заключение в отношении прогностической значимости аллельной нагрузки JAK2V617F при ИП, ЭТ, ПМФ, что требует дальнейшего изучения [8, 9].

Накапливаются данные о диагностической значимости соматических мутаций в экзоне 9 гена CALR, кодирующего белок кальретикулин. Без мутаций в генах JAK2 и MPL мутации в данном гене были выявлены у 67% больных при ЭТ, у 88% – при ПМФ. У пациентов с мутацией CALR имеет место более низкий риск тромбозов и более высокая выживаемость, чем у пациентов с мутированным геном JAK2 [4, 8-10].

Необходимо выявление других факторов риска тромбофилии. По данным литературы, дефицит естественных антикоагулянтов – протеинов C, S, AT, антитромбина III ассоциируется с венозными тромбозами при ХМПЗ. У 31% больных длительная антикоагулянтная терапия уменьшает риск развития повторных тромбозов [2, 3, 7, 8].

С целью выявления ХМПЗ у пациентов неврологического стационара были подвергнуты ретроспективному анализу 100 историй болезней пациентов (из них мужчины составили 60%, женщины – 40%) с диагнозом ОНМК. Средний возраст составил 62 года. Явления плеторического синдрома (повышение уровня Hb>170г/л, Hct>50%, Plt>600,0х109/л) выявлены в 8% случаев. На основании динамики гемограммы, результатов миелограммы, трепанобиопсии костного мозга, низкого уровня эритропоэтина сыворотки в 3% случаев верифицирован диагноз ИП, в 4% – ЭТ.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка Б., 69 лет, поступила в нейрохирургическое отделение клиники РостГМУ с острой неврологической симптоматикой в бассейне корковых ветвей левой задней мозговой артерии (ЗМА). В неврологическом статусе наблюдались неосознаваемая правосторонняя гомонимная гемианопсия, элементы апраксии, акалькулии, симантической афазии, алексии. При МРТ исследовании картина соответствовала ишемическому инсульту в бассейне левой ЗМА. В дальнейшем, у больной периодически отмечались эпизоды нарастания вышеописанной симптоматики с мерцанием степени выраженности. Впервые в клинике обращено внимание на высокий уровень Plt в периферической крови: в динамике 812-980-1213 х109/л; местами скопления Plt, уровень Нв 149г/л, лейкоциты 9,4х109/л. При исследовании аспирата костного мозга наблюдалось увеличение количества мегакариоцитов с признаками дисплазии, полиплои-

дии и большими массами остатков Plt в цитоплазме («дрейфующие» Plt). При цитогенетическом исследовании филадельфийская хромосома не выявлена; обнаружена мутация гена MPL, что позволило подтвердить диагноз миелопролиферативного заболевания. Пациентка была переведена в гематологическое отделение РостГМУ с диагнозом эссенциальная тромбоцитемия. Осложнение: дисциркуляторная энцефалопатия III стадии, последствия ОНМК в бассейне левой заднемозговой артерии. На фоне цитостатической (гидреа 1000 мг/сут), дезагрегантной (кардиомагнил 75 мг), антикоагулянтной (апиксабан 5 мг 2 раза в день) ангиопротекторной терапии отмечена положительная динамика со стороны неврологического статуса. При дообследовании в динамике спустя 6 месяцев Plt составили 531-640-475х109/л.

Таким образом, в случае выявления изменений в гемограмме у больных с ОНМК необходимо тщательное обследование для исключения ХМПЗ, которое могло явиться причиной развития тромбозов: тщательный контроль показателей гемограммы, гемостазиологическое обследование, определение уровня эритропоэтина, размеров селезенки, молекулярно-генетическое исследование. Больным ХМПЗ и ОНМК необходимо своевременно начинать циторедуктивную терапию (α-интерфероны, гидроксимочевина), активное антитромботическое лечение (антикоагулянты, дезагреганты), которое должно быть пожизненным, так как последствия рецидивирующих тромбозов представляют угрозу для жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий // Бюллетень СО РАМН. - 2002. - Т. 104, № 2. - С. 51-55.
2. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2015. – Т.2, № 1. – С. 36-48.
3. Вавилова Т.В. Лабораторные исследования системы гемостаза в поиске причин тромбоэмболических осложнений // Новости хирургии. - 2010. - № 2. - С. 146-155.
4. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) // Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
5. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. - В 2 т. - Т.1 / под ред. В. Г. Савченко. - Москва: Практика, 2018. – 1008 с.
6. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 783 с.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4, вып.2. – С. 4-52.
8. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2015. - С. 133-158.
9. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: Литтерра, 2021. –С.83–109. – (Серия «Рациональная фармакотерапия»).
10. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing, NICE guideline Published: 26 March 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng158

XÜLASƏ

MİELOPROLİFERATİV XƏSTƏLİKLƏR BEYİN QAN DÖVRANININ KƏSKİN POZULMASININ SƏBƏBİ KİMİ

Şatoxin Yu.V., Snejko I.V., Ryabkina Ye.V., Deqtereva Ye.V.

Federal Dövlət Büdcə Ali Təhsil Müəssisəsi, Rusiya Səhiyyə Nazirliyinin Rostov Dövlət Tibb Universiteti, Rostov-na-Donu, Rusiya

Trombofiliyanın hemoreoloji formaları arasında xroniki mieloproliferativ xəstəliklər (XMPX) mühüm rol oynayır: ağırlaşmaları arterial və venoz tromboz, o cümlədən beyin qan dövranının kəskin pozulması (BQDKP) olan həqiqi polisitemiyası, essensial trombositemiya, birincili mielofibroz. Belə xəstələrin hemoqrammında dəyişikliklərin aşkarlanması XMPX-ni istisna etmək üçün hərtərəfli müayinə tələb edir: dinamikada hemoqrammının parametrlərinin monitorinqi, hemostazioloji müayinə, eritropoetin səviyyəsinin müəyyən edilməsi, dalağın ölçüsü, molekulyar genetik müayinə. XMPX və BQDKP olan xəstələrdə tromboemboliyanın qarşısını almaq və xəstəliyin pro-

qnozunu yaxşılaşdırmaq üçün dərhal sitoreduktiv terapiya (α-interferonlar, hidrokskarbomid) başlanmalı və aktiv uzunmüddətli antitrombotik müalicə (antikoaqulyantlar, antiaqreqantlar) həyata keçirməlidir.
Açar sözlər: trombofiliya, mieloproliferativ xəstəliklər, beyin qan dövranının kəskin pozulması, hemoqramma, koaquloqramma, molekulyar-genetik müayinə, antitrombotik terapiya.

SUMMARY

MYELOPROLIFERATIVE DISEASES AS A CAUSE OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Degtereva E.V.
Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Among the hemorheological forms of thrombophilia, chronic myeloproliferative diseases (CMPD) play an important role: polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, the complications of which are arterial and venous thrombosis, including acute cerebrovascular accident (ACV). Identification of changes in the hemogram in such patients requires a thorough examination to exclude CMPD: monitoring of hemogram parameters in dynamics, hemostasiological examination, and determination of the level of erythropoietin, spleen size, and molecular-genetic study. Patients with chronic MPD and stroke need to start cytoreductive therapy (α-interferons, hydroxyurea) in a timely manner, conduct active long-term antithrombotic treatment (anticoagulants, antiplatelet agents) in order to prevent thromboembolism and improve the prognosis of the disease.
Keywords: thrombophilia, myeloproliferative diseases, acute cerebrovascular accident, hemogram, coagulogram, molecular genetic examination, antithrombotic therapy.

Redaksiyaya daxil olub: 29.01.2023
Çapa tövsiyə olunub: 20.02.2023
Rəyçi: Professor R.K.Şirəliyeva