

Клинико-нейровизуализационные паттерны нарушений мозгового кровообращения на фоне гематологической патологии (Rh-негативных миелопролиферативных новообразований)

М.М. Танащян¹, П.И. Кузнецова¹, А.А. Раскуражев¹, А.Л. Меликян², И.Н. Суборцева², А.А. Шабалина¹, С.Н. Морозова¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – редкая патология крови, характеризующаяся панцитозом и тромбогеморрагическими осложнениями.

Цель статьи – описание клинико-нейровизуализационных паттернов изменений вещества мозга у пациентов с МПН.

Материалы и методы. В исследование были включены 152 пациента с установленным диагнозом МПН (согласно критериям ВОЗ 2008, 2016 гг.). Проводились клинико-неврологический осмотр, лабораторное обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Результаты. У пациентов с истинной полицитемией и первичным миелофиброзом нейровизуализационные паттерны представлены небольшими (до 1,5 см) постинфарктными изменениями в стволе, мозжечке, области коры в зонах смежного кровоснабжения после нарушения мозгового кровообращения по типу гемореологической микроокклюзии. У пациентов с эссенциальной тромбоцитемией нейровизуализационная картина чаще представлена массивными постинфарктными изменениями вещества мозга корково-подкорковой локализации на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, вероятно, по типу атеротромбоза. Инсульт предшествовал постановке гематологического диагноза в 30% случаев при истинной полицитемии, в 40% – при эссенциальной тромбоцитемии, в 25% – при первичном миелофиброзе.

Ключевые слова: заболевания крови; миелопролиферативные новообразования/заболевания; тромбоз; инсульт; магнитно-резонансная томография головного мозга

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/14 от 19.11.2014).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: kuznetsova@neurology.ru. Кузнецова П.И.

Для цитирования: Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Морозова С.Н. Клинико-нейровизуализационные паттерны нарушения мозгового кровообращения на фоне гематологической патологии (Rh-негативных миелопролиферативных новообразований). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):14–25.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1164>

Поступила 09.07.2024 / Принята в печать 01.08.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Clinical and Neuroimaging Patterns of Ischemic Stroke in Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms

Marine M. Tanashyan¹, Polina I. Kuznetsova¹, Anton A. Raskurazhev¹, Anait L. Melikyan², Irina N. Subortseva²,
Alla A. Shabalina¹, Sofia N. Morozova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a rare blood disorder characterized by pancytosis and thrombohemorrhagic complications.

The **aim** of this article is to describe clinical and neuroimaging patterns of brain changes in patients with MPN.

Materials and methods. The study included 152 patients with an established diagnosis of MPN (according to WHO criteria 2008, 2016). A clinical and neurological examination, laboratory tests, and magnetic resonance imaging of the brain were performed.

Results. In patients with polycythemia vera and primary myelofibrosis, neuroimaging patterns are represented by small (up to 1.5 cm) post-infarction lesions in the brainstem, cerebellum, and cortex in adjacent perfusion territories after hemorheological microocclusive stroke. In patients with essential thrombocythemia, the neuroimaging pattern is more often represented by massive post-infarction changes in cortical-subcortical brain tissue with atherosclerotic lesions of the major head arteries, which appear to be atherothrombotic. Stroke preceded hematologic diagnosis in 30% of polycythemia vera cases, 40% of essential thrombocythemia cases, and 25% of primary myelofibrosis cases.

Keywords: blood disorders; myeloproliferative neoplasms/diseases; thrombosis; stroke; magnetic resonance imaging of the brain

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 11/14, dated November 19, 2014).

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: kuznetsova@neurology.ru. Kuznetsova P.I.

For citation: Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shabalina A.A., Morozova S.N. Clinical and neuroimaging patterns of ischemic stroke in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):14–25.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1164>

Received 09.07.2024 / Accepted 01.08.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Ph-негативные миелолиферативные новообразования/заболевания (МПН/МПЗ), включают 3 наиболее распространённые нозологические формы: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Частота встречаемости при ИП составляет 0,5–4,0 случая на 100 000 человек/лет, при ЭТ – 1,1–2,0, при ПМФ – 0,3–2,0 [1]. Этиология МПЗ остается неясной, ведущей гипотезой является воздействие факторов окружающей среды. Ключевым компонентом в реализации МПН является появление одной из драйверных мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Несмотря на различные клинические проявления, эти заболевания связаны морфологическим сходством и склонностью к различным тромбогеморрагическим осложнениям и лейкозной трансформации [2].

Прогноз течения заболевания вариативен, зависит от локализации и степени тромботического события. Одним из существенных следствий МПН является тромбоз церебральных артерий с формированием инфаркта в веществе головного мозга, последствия которого могут значительно ограничить ожидаемую продолжительность и качество жизни.

Целью данного исследования является описание клинико-нейровизуализационных паттернов изменений вещества мозга у пациентов с МПН/МПЗ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Научного центра неврологии и НМИЦ гематологии с ноября 2014 г. по апрель 2024 г. В исследование были включены 152 пациента

с установленным диагнозом МПН (согласно критериям ВОЗ 2008, 2016 гг.). Для верификации диагноза использовались данные клинического осмотра, общего анализа крови, трепанобиопсии, молекулярно-генетических исследований, включая определения мутаций в генах *JAK2* (*V617F*), *MPL*, *CALR*, *BCR/ABL1* (на базе НМИЦ гематологии).

Критерии включения и исключения

Критерием включения являлся установленный диагноз одной из нозологических форм Ph-негативного МПН, подписанное информированное согласие, наличие постинфарктных изменений вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Критерием исключения являлись отсутствие согласия, отсутствие постинфарктных изменений в веществе головного мозга, наличие тяжёлой сопутствующей соматической патологии, противопоказания к проведению МРТ (например, кардиостимуляторы).

Проводили подробный клиничко-неврологический осмотр всех пациентов, а также лабораторное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, глюкоза). Для уточнения наличия ишемического повреждения вещества головного мозга всем пациентам с МПН выполняли МРТ головного мозга с величиной магнитной индукции 3 Т («Magnetom Verio», «Siemens») в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях в режимах T2, T1, T2-FLAIR, ДВИ.

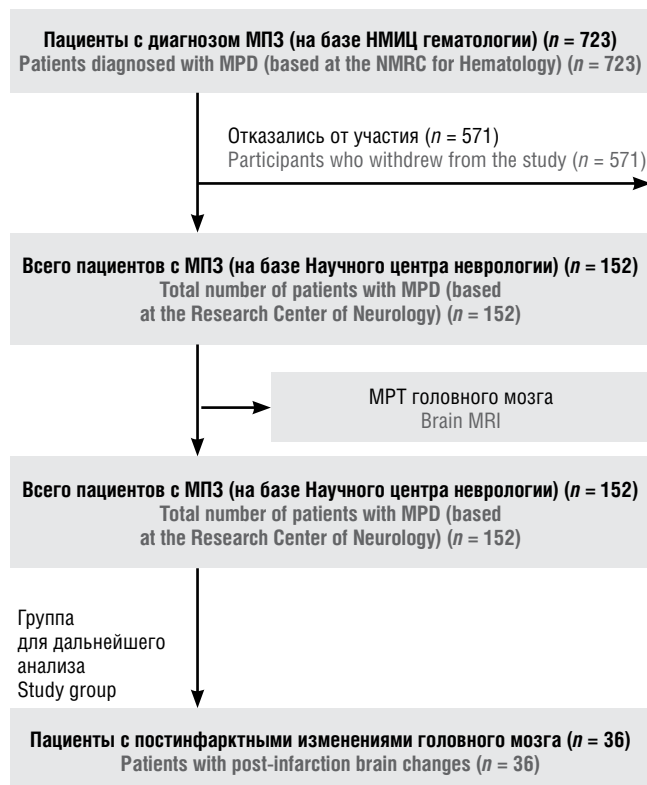


Рис. 1. Отбор пациентов для исследования.
Fig. 1. Patient selection.

Дизайн исследования

Кросс-секционное нерандомизированное одноцентровое интервенционное исследование.

Формирование выборки – сплошное включение наблюдений (после постановки диагноза пациентам предлагалось пройти дообследование в Научном центре неврологии), где после выполнения МРТ головного мозга была сформирована группа для дальнейшего анализа (рис. 1).

Статистический анализ

Анализ данных проводили в среде R-Studio (версия 2023.12.1, язык программирования R v. 4.2.1) с использованием подключаемых модулей tidyverse, finalfit, ggalluvial. Применяли непараметрические методы описательной статистики: в случае непрерывных величин данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей, в случае дискретных величин – в виде частоты. Взаимоотношения между группами категориальных переменных в исследуемой когорте пациентов с МПН визуализированы с помощью аллювиальных диаграмм (стиль диаграммы Сэнки), где каждая страта указывает на величину взаимосвязи (в данном случае – количество/частота пациентов в каждой категории). Сравнение 2 независимых групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, 3 независимых групп – критерия ANOVA, категориальных переменных – с помощью метода χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были сопоставимы по возрасту, распределению основных факторов риска ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Основной схемой циторедуктивной терапии во всех группах был приём препаратов гидроксимочевины в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Значимые отличия по уровню гемоглобина, эритроцитов, мутации *V617F* в гене *JAK2* не оценивали в межгрупповом сравнении, так как нозологические формы МПЗ представляют собой гетерогенную группу, среди которой увеличение этих параметров является облигатным признаком только при ИП.

Для оценки возможных факторов, имеющих значение в реализации НМК у пациентов с МПЗ, были проанализированы данные молекулярно-генетических исследований в генах *JAK2*, *CALR*, сопутствующих заболеваний, предшествующих венозных тромбозов, показателей анализа крови, сердечно-сосудистых заболеваний, распространённости каротидного атеросклероза в зависимости от наличия НМК в целом по группе, постинфарктные изменения вещества мозга (табл. 1).

Статистически значимых различий между группами по наличию мутации в генах *JAK2* и *CALR*, распространённости венозных тромботических событий не получено. При рассмотрении групп в зависимости от проводимой специфической терапии и артериальной гипертензии также

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики обследованных пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the study patients

Показатель Parameter	Все пациенты All patients (n = 152)	С постинфарктными изменениями With post-infarction changes (n = 36)	Без постинфарктных изменений No post-infarction changes (n = 116)	p
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	52 (34)/100 (66)	23 (64)/13 (36)	29 (25)/87 (75)	< 0,010
Возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	48 [36; 55]	52 [39; 57]	47 [35; 55]	0,080
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	51 (34)	14 (39)	37 (32)	0,565
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	9 (6)	3 (8)	6 (5)	0,765
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	7 (5)	3 (8)	4 (3)	0,443
Венозные тромбозы в анамнезе, n (%) History of venous thrombosis, n (%)	19 (12,5)	8 (22)	11 (9)	0,083
JAK2 V617F, n (%)	117 (77)	27 (75)	90 (78)	0,924
CALR, n (%)	8 (5)	3 (8)	5 (4)	0,605
Циторедуктивная терапия, n (%) Cytoreductive therapy, n (%)	92 (гидроксимочевина hydroxyurea — 84; интерферон interferon — 8) (61%)	26 (72)	66 (гидроксимочевина hydroxyurea — 58) (57%)	0,147
Головная боль Headache	88 (58)	12 (33)	76 (66)	0,001
Каротидный атеросклероз Carotid atherosclerosis	51 (34)	18 (50)	33 (28)	0,028
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	141 [127; 157]	150 [136; 163]	140 [125; 153]	0,014
Эритроциты, × 10 ¹² Red blood cells, × 10 ¹²	4,8 [4,2; 5,5]	4,7 [4,2; 5,4]	4,9 [4,3; 5,5]	0,414
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹	7,1 [5,7; 9,0]	7,3 [5,5; 8,9]	7,1 [5,7; 9,1]	0,764
Тромбоциты, × 10 ⁹ Platelets, × 10 ⁹	476 [308; 594]	429 [256; 546]	490 [324; 601]	0,099
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein, mmol/L	1,95 [1,42; 2,36]	1,98 [1,40; 2,68]	1,89 [1,42; 2,29]	0,452

не обнаружено значимых различий. Инсульт чаще был ассоциирован с мужским полом. Частота распространённости цефалгического синдрома была выше в группе пациентов без постинфарктных изменений. Каротидный атеросклероз чаще встречался в группе с инсультом (50% vs 28%; $p = 0,0285$). Отмечались статистически значимые различия в уровне гемоглобина – у пациентов с инсультом показатели были выше (150 vs 140 г/л; $p = 0,014$); напротив, для количества тромбоцитов в группе с инсультом была выявлена тенденция к снижению (429 vs 490; $p = 0,099$).

Учитывая гетерогенность лабораторных показателей, в дальнейшем проводили анализ каждой нозологической формы МПЗ отдельно, включая клинические и нейровизуализационные характеристики НМК (табл. 2; рис. 2, 3).

Истинная полицитемия

Характерными клинико-нейровизуализационными признаками НМК при ИП являлись инфаркты корковой локализации в зонах смежного кровообращения, стволе, мозжечке, соответствовавшие перенесённым НМК по типу гемореологической микроокклюзии с частотой встречаемости 65%. При ретроспективной оценке клиническая картина была представлена неспецифическими жалобами на головокружение, иногда рвоту, общую слабость, в связи с чем пациенты думали в первую очередь о пищевом отравлении или, в случае отсутствия рвоты, об ухудшении течения основного гематологического заболевания, зачастую не обращаясь за медицинской помощью. В 40% случаев постинфарктные изменения в веществе головного мозга встречались в бассейне вер-

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с МПН с постинфарктными изменениями головного мозга
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of MPN patients with post-infarction brain changes

Показатель Parameter	ИП PV (n = 17)	ЭТ ЕТ (n = 15)	ПМФ PMF (n = 4)	p
Мужчины, n (%) Male, n (%)	14 (82)	6 (40)	3 (75)	0,04
Возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	49 [43; 57]	51 [38; 58]	54 [48; 56]	0,995
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	5 (29)	7 (47)	2 (50)	0,540
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	1 (6)	2 (13)	0 (0)	0,610
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	3 (18)	0 (0)	0 (0)	0,160
Венозные тромбозы в анамнезе, n (%) History of venous thrombosis, n (%)	4 (24)	4 (27)	0 (0)	0,514
JAK2 V617F, n (%)	15 (88)	10 (67)	2 (50)	0,175
CALR, n (%)	0 (0)	2 (13)	1 (25)	0,174
Циторедуктивная терапия, n (%) Cytoreductive therapy, n (%)	12 (71)	11 (73)	3 (75)	0,976
Головная боль Headache	5 (29)	5 (33)	2 (50)	0,734
Каротидный атеросклероз Carotid atherosclerosis	9 (53)	9 (60)	0 (0)	0,097
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	162 [147; 174]	131 [126; 148]	154 [150; 158]	< 0,0001
Эритроциты, × 10 ¹² Red blood cells, × 10 ¹²	5,3 [4,5; 5,9]	4,3 [3,8; 4,9]	4,4 [4,0; 4,9]	0,006
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹	7,7 [5,7; 8,6]	6,2 [4,7; 7,8]	10,2 [9,3; 10,8]	0,098
Тромбоциты, × 10 ⁹ Platelets, × 10 ⁹	259 [211; 499]	436 [319; 587]	578 [387; 746]	0,123
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein, mmol/L	1,79 [1,35; 2,02]	2,4 [1,4; 2,7]	3,15 [2,67; 3,50]	0,022

Примечание. Сравнение в случае непрерывных переменных проводилось помощью одностороннего теста ANOVA (нулевой гипотезой считали равенство средних значений всех групп), в случае частот — с помощью точного критерия Фишера без коррекции непрерывности. При p < 0,05 дальнейшие попарные сравнения не проводили ввиду описательного характера работы.
Note. Comparisons were made using a one-way ANOVA test for continuous variables (the null hypothesis was that the means of all groups were equal) and Fisher's exact test without continuity adjustment for frequencies. Due to the descriptive nature of the study, no further pairwise comparisons were made at p < 0.05.

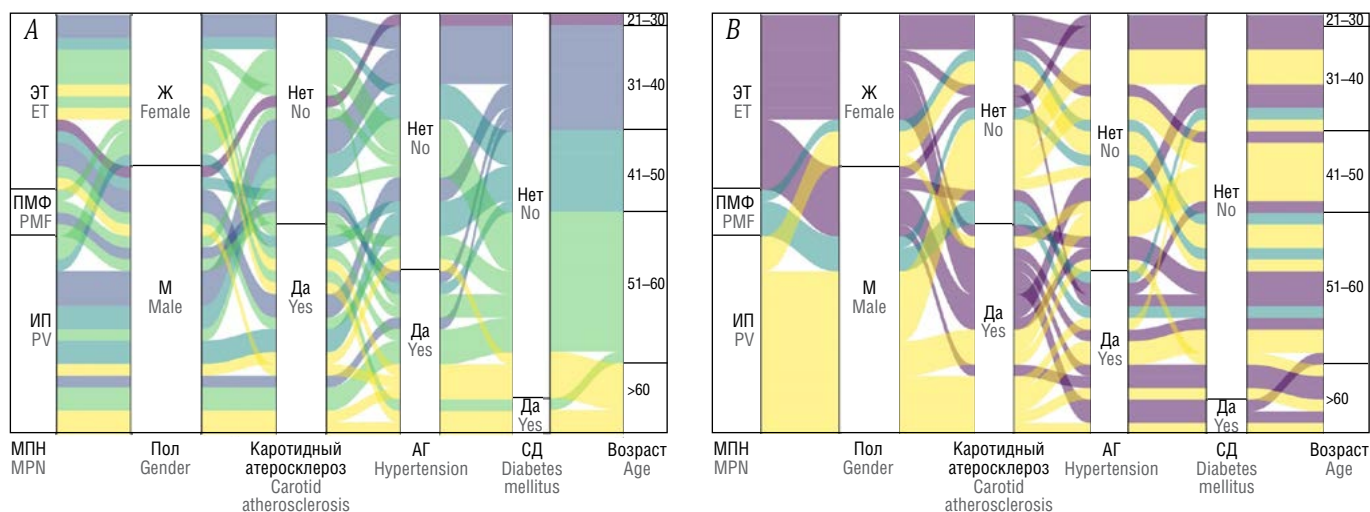


Рис. 2. Клинические паттерны у пациентов с МПН, перенёвших инсульт (аллювиальные диаграммы).
A – цветовая схема в зависимости от категории возраста (правая колонка); B – цветовая схема в зависимости от подгруппы МПН (левая колонка). АГ – артериальная гипертензия; Ж – женщины; М – мужчины; СД – сахарный диабет 2-го типа.

Fig. 2. Clinical patterns in post-stroke patients with MPN (alluvial plots).
A: color scheme by age category (right column); B: color scheme by MPN subgroup (left column).

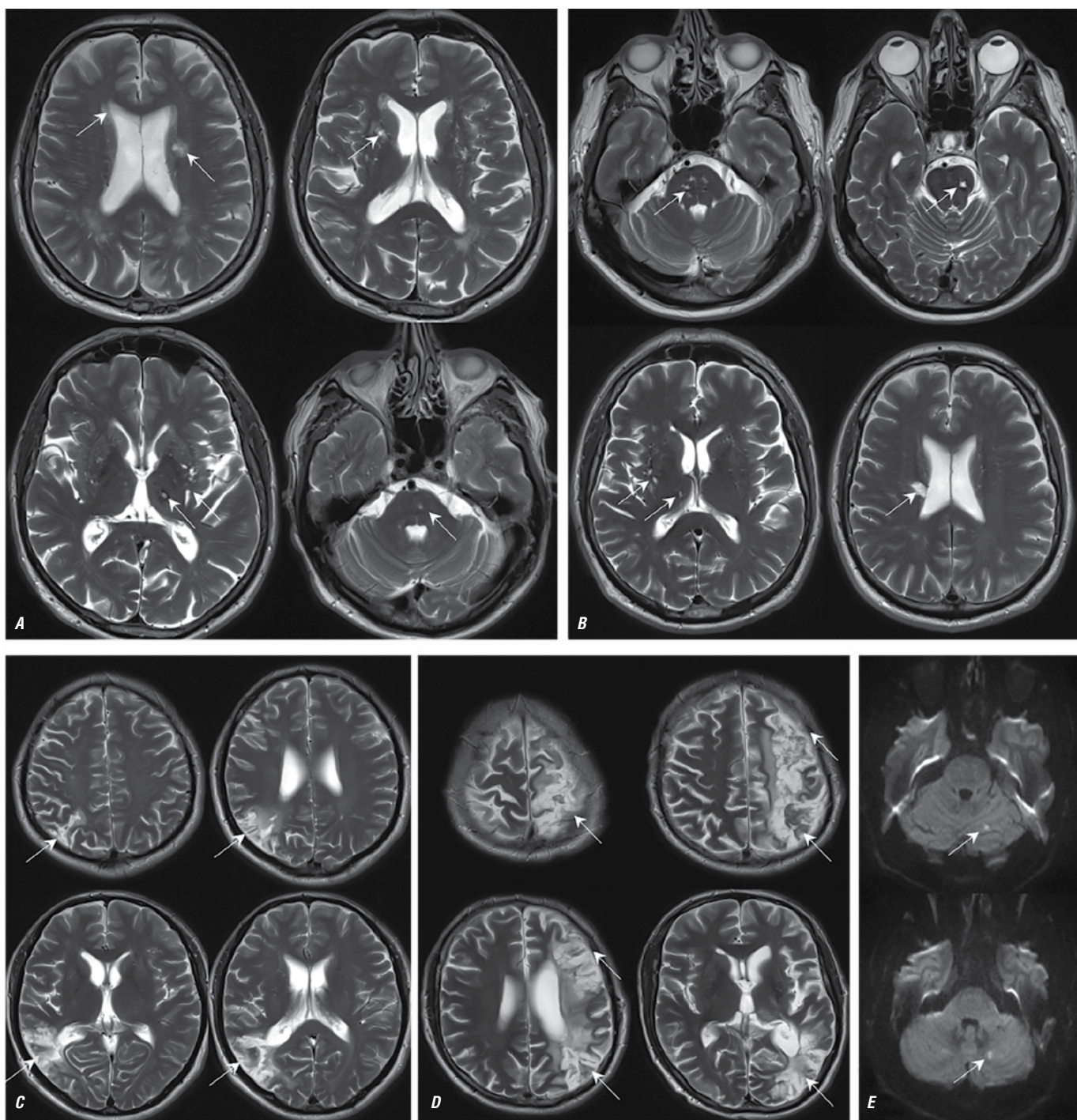


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентов с ИП в аксиальной проекции в режимах T2 (A–D) и ДВИ с b-фактором 1000 с/мм² (E). Визуализируются два основных паттерна поражения: небольшие постинфарктные очаги в глубоком белом веществе, базальных ганглиях и стволе мозга (A, B), у 1 пациентки обнаружены очаги острой ишемии в левом полушарии мозжечка (E); крупные корковые постинфарктные изменения в бассейне средней мозговой артерии и зонах смежного кровоснабжения без вовлечения базальных ядер (C, D); постинфарктные изменения (A–D) и очаги острой ишемии (E) указаны стрелками.

Fig. 3. Brain MRI of patients with PV in axial T2 (A–D) and DWI sequences with a b-value of 1,000 s/mm² (E). Two main involvement patterns are visualized: small post-infarction lesions in the deep white matter, basal ganglia, and brainstem (A, B); one patient had lesions of acute ischemia in the left cerebellar hemisphere (E); large cortical post-infarction changes in the middle cerebral artery system and adjacent perfusion territories without basal ganglia involvement (C, D); post-infarction changes (A–D) and acute ischemic lesions (E) are indicated by arrows.

тебрально-базиллярной системы, в 60% – в каротидной или зонах смежного кровоснабжения. У 3 пациентов выявлена тромботическая окклюзия магистральных артерий головы с последующим развитием НМК (2 пациента с тромбозом одной из позвоночных артерий, 1 пациент с тромбозом внутренней сонной артерии), при дополнительном исследовании МРТ головного мозга (в режиме Fat Sat) не было получено данных о наличии диссекции сосудов.

Два пациента перенесли одномоментно, помимо НМК по ишемическому типу, кровоизлияние (1 пациент – субарахноидальное; 1 пациент – в области левого таламуса). Среди всей группы обследованных пациентов с ИП также встречались тромбозы венозных синусов в 1,5% случаев, в 1 случае тромбоз правых поперечного и сигмовидного синусов осложнился на 3-и сутки развитием венозного инфаркта.

У 30% пациентов с ИП постановке гематологического диагноза предшествовало НМК. Среди них у 1 пациента на фоне умеренного тромбоцитоза, эритроцитоза как первое клиническое событие развился тромбоз воротной вены. При дообследовании был установлен диагноз ИП, назначена специфическая циторедуктивная, антиагрегантная терапия; учитывая формирование портальной гипертензии, было принято решение о постановке мезентерико-кавального анастомоза. В последующем (период наблюдения 15 лет) развилась токсическая (печёночная) энцефалопатия, приведшая к снижению когнитивных функций, самостоятельной отмене терапии и, как следствие, повторным ишемическим НМК.

Помимо вышеописанных корковых постинфарктных изменений в зонах смежного кровоснабжения, у пациентов с ИП в 35% случаев также встречались обширные полушарные инфаркты с развитием выраженного неврологического дефицита (грубый гемипарез, афазия, гемипарез) с развитием стойкой утраты дееспособности и инвалидностью (средний возраст пациентов 54 года).

При нейровизуализации основные находки у пациентов с НМК на фоне ИП были представлены в виде двух паттернов (рис. 3):

- небольшие (до 1,5 см) постинфарктные очаги в стволе, мозжечке, глубокоом белом веществе и базальных ядрах, корковые постинфарктные зоны, кистозно-глиозные изменения без вовлечения в процесс базальных ядер, в том числе в зонах смежного кровоснабжения, вероятно, после НМК по типу гемореологической микроокклюзии;
- крупные корковые постинфарктные изменения в бассейне средней мозговой артерии и зонах смежного кровоснабжения без вовлечения базальных ядер.

Эссенциальная тромбоцитемия

Характерными нейровизуализационными признаками НМК при ЭТ являлись массивные постинфарктные изменения с вовлечением коры, подлежащего и глубокого

белого вещества, базальных ганглиев с частотой встречаемости 67%. В 26% случаев НМК развивалось на фоне тромботической окклюзии внутренней сонной артерии с последующим формированием массивного очага ишемии в веществе мозга. В большинстве случаев клиническая картина была представлена острым началом с развитием грубого неврологического дефицита. В 26% случаев постинфарктные изменения в веществе головного мозга встречались в бассейне вертебрально-базиллярной системы, в 74% – в каротидном бассейне. В 33% случаев последствия НМК привели к развитию стойкой утраты дееспособности и инвалидности (средний возраст пациентов – 32 года).

У 1 пациента с перенесённым НМК в бассейне правой средней мозговой артерии с формированием левостороннего гемипареза дальнейшее течение заболевания осложнилось тромбозом правой яремной вены, вен нижних конечностей, развитием рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии с последующим ремоделированием миокарда и формированием стойкой лёгочной гипертензии.

У 40% пациентов с ЭТ постановке гематологического диагноза предшествовало НМК, из них 1 пациент перенёс заднюю обратимую энцефалопатию на фоне экстремального тромбоцитоза (более 1 млн тромбоцитов), что и послужило причиной последующего детализированного гематологического дообследования с постановкой диагноза ЭТ.

Ведущим нейровизуализационным паттерном последствий НМК при ЭТ был большой объём поражения вещества мозга с корково-подкорковой локализацией (рис. 4).

Первичный миелофиброз

Характерными клиническими признаками НМК на фоне ПМФ у большинства обследованных являлись рецидивирующие преходящее онемение в руках/ногах, неловкость при выполнении мелких движений, самостоятельно купировавшиеся в течение нескольких часов по типу транзиторной ишемической атаки. Часть пациентов описывала эпизоды транзиторной ишемической атаки в течение нескольких недель, месяцев до развития НМК. Несколько пациентов отмечали приступы выраженной, атипичной головной боли с появлением ауры (в виде «ряби» перед глазами, изменения цветоощущения), с последующим развитием очаговых изменений (в течение нескольких недель).

Средний возраст пациентов с инсультом на фоне ПМФ составлял 50 лет, ни в одном случае постинфарктные изменения не приводили к стойкой утрате трудоспособности с выраженным двигательным дефицитом.

Один пациент после постановки диагноза ПМФ не принимал циторедуктивную, антитромботическую терапию (отсутствие тромбозов в анамнезе, возраст менее 60 лет), однако через 7 лет после постановки диагноза ПМФ развилось НМК в бассейне правой средней мозговой артерии. У другого пациента постановке асимптомно

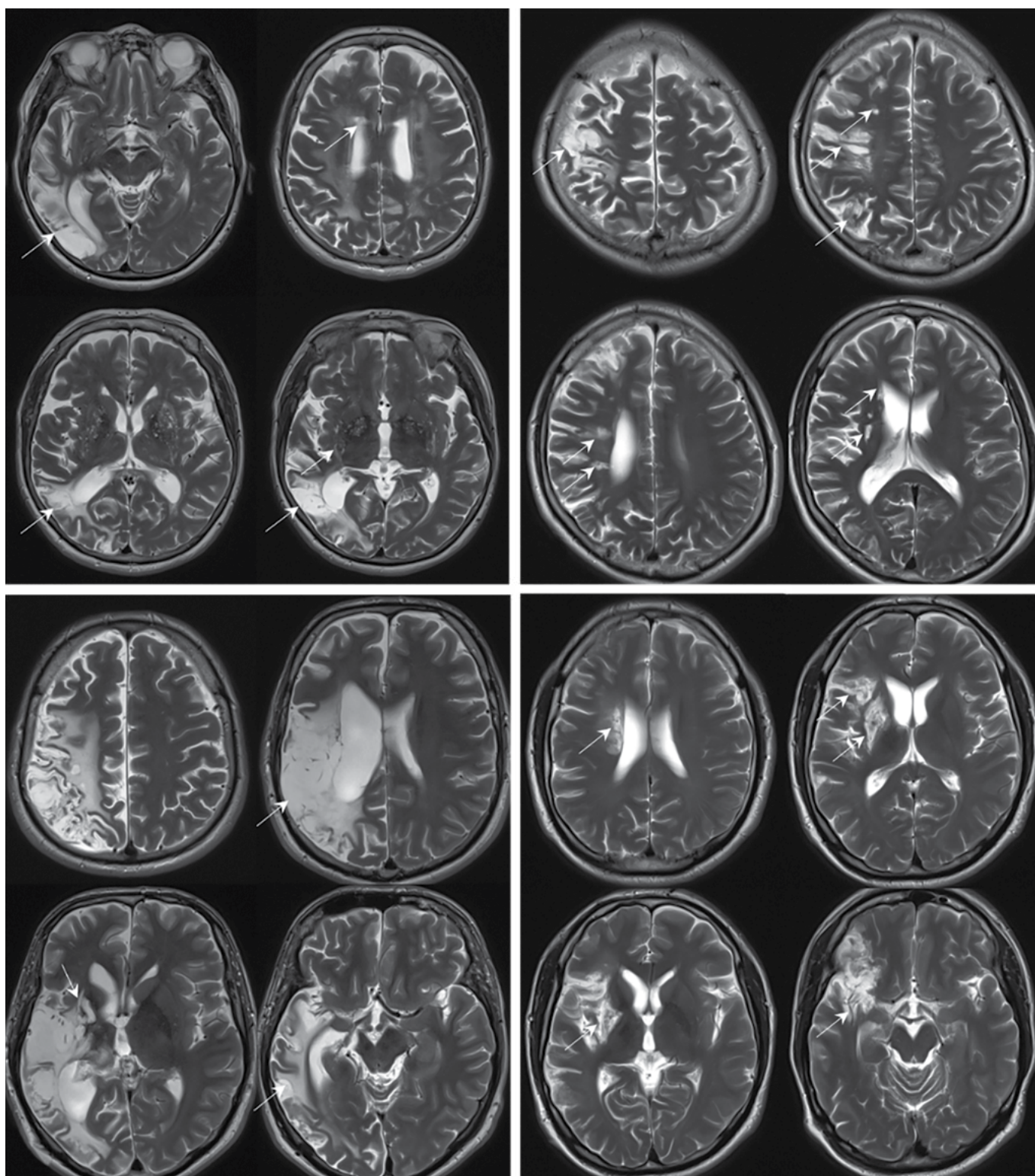


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентов с ЭТ – T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости.

Во всех случаях визуализируются массивные постинфарктные изменения с вовлечением коры, подлежащего и глубокого белого вещества, а также базальных ганглиев (постинфарктные изменения указаны стрелками).

Fig. 4. Brain MRI of patients with ET; axial plane T2-weighted images.

In all cases, massive post-infarction changes are found in the cortex, underlying and deep white matter, and basal ganglia (post-infarction changes are indicated by arrows).

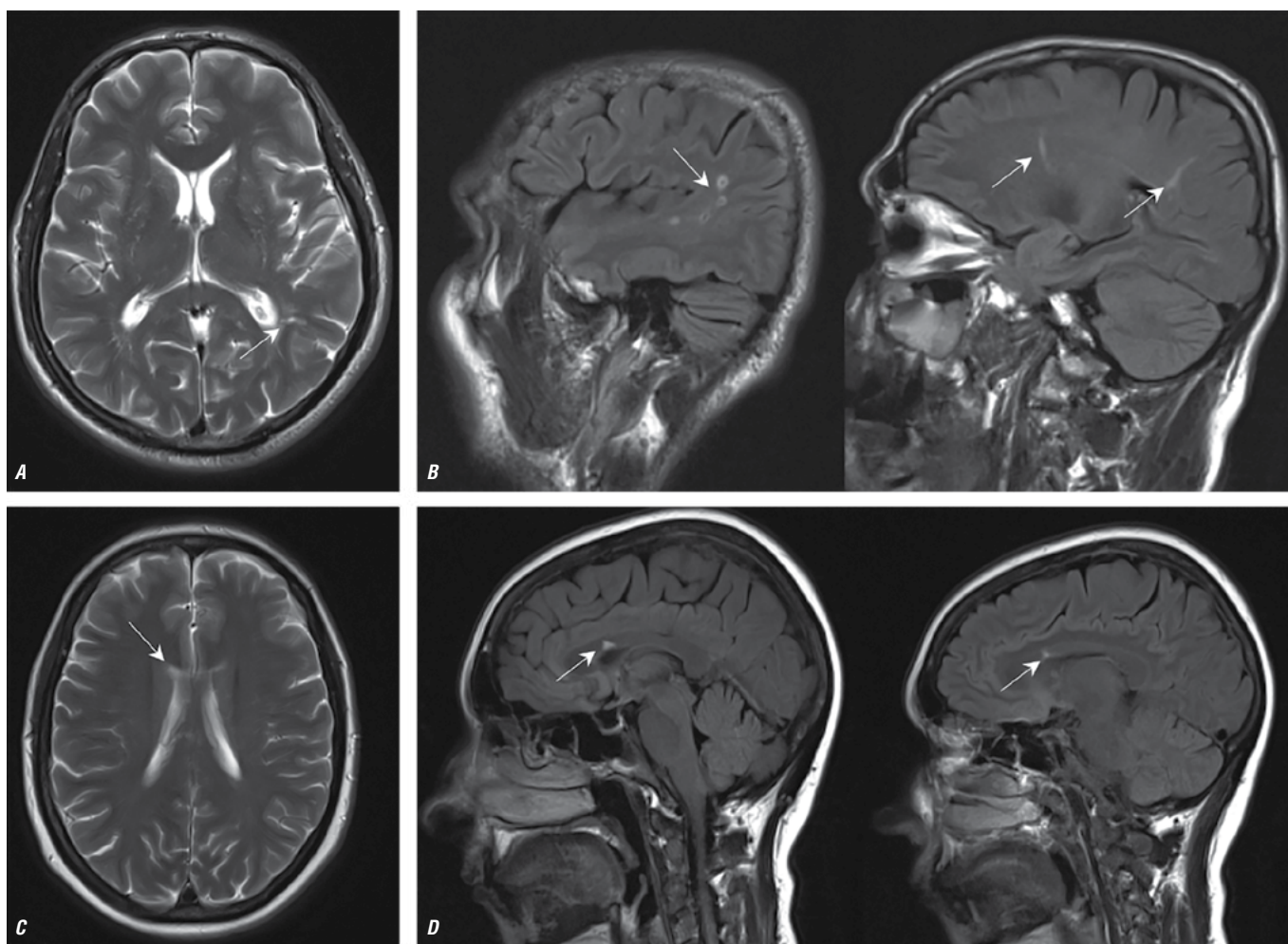


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентов с ПМФ в аксиальной проекции в режиме T2 (A, C) и в сагитальной проекции в режиме T2-FLAIR (B, D).

Визуализируются небольшие постинфарктные перивентрикулярные очаги (указаны стрелками).

Fig. 5. Brain MRI of patients with PMF in axial T2 images (A, C) and in sagittal T2 FLAIR images (B, D).

Small post-infarction periventricular lesions are visualized (as indicated by arrows).

протекавшего гематологического диагноза предшествовало НМК.

Основным паттерном постинфарктных изменений у пациентов с ПМФ при нейровизуализации являлись небольшие очаговые поражения в глубоких отделах вещества мозга, вероятнее всего, после развития НМК по типу гемореологической микрооклюзии (рис. 5).

Обсуждение

Причинами смертности и инвалидности при ЭТ, ИП и ПМФ чаще всего являются артериальные и венозные тромбозы различной локализации [3, 4]. Диагноз Рh-негативных МПН устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (показателей периферической крови, гистологических признаков в трепанобиоптате костного мозга и молекулярно-генетических маркеров: *JAK2*, *CALR*, *MPL*).

Целью терапии ИП и ЭТ является сдерживание прогрессирования заболевания и поддержание качества жизни пациентов. При правильном подходе к лечению продолжительность жизни пациентов с ИП и ЭТ не должна отличаться от популяционных показателей. Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьёзно ухудшающих качество жизни пациентов. Терапия всех Рh-негативных МПН основана на применении риск-адаптированной стратегии.

Две трети тромботических осложнений у пациентов с МПЗ составляют артериальные тромбозы, из которых наиболее клинически значимыми являются инсульт, транзиторная ишемическая атака и тромбоз коронарных артерий [5–7]. В последнее время в рекомендациях используются объективно проверенные факторы тромботического риска. [8]. С одной стороны, это снижает долгосрочные токсические эффекты циторедуктивной, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, с другой стороны, существующие шкалы тромботического риска

в основном учитывают только возраст, наличие предшествующих тромботических событий, сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия) и мутационный статус (*V617* в гене *JAK2*) и не включают такие факторы, как наличие атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, кардиальную патологию (фибрилляцию предсердий, патологию клапанов, атеросклероз коронарных артерий), ожирение, приём оральных контрацептивов, наличие тромбофилии, гиподинамию, злоупотребление алкоголем.

Впервые цереброваскулярные осложнения у пациентов с МПН описал J. Vogousslavsky в 1983 г., акцентируя, что ранняя диагностика имеет основополагающее значение для предотвращения развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний [9]. Впоследствии в серии публикаций были описаны инсульт, инфаркт миокарда, распространённый атеросклероз, тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии как самые частые причины смерти пациентов с МПН. Установлены и основные факторы тромботических осложнений: мутация *V617F* в гене *JAK2*, лейкоцитоз, возраст, сосудистые факторы (артериальная гипертензия) [10, 11].

Кумулятивная частота ишемического инсульта (средний срок наблюдения 3 года) составила в европейской популяции 25% при ИП и 21% при ЭТ [12]. Это в целом сопоставимо с результатами нашего исследования, в котором частота ишемического инсульта при ИП составила 24%, при ЭТ — 25%.

По данным популяционного когортного исследования M. Hultcrantz и соавт., у пациентов с МПН риск ишемического инсульта через 5 лет после постановки диагноза был примерно в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола [13]. Эти данные позволяют рассматривать МПН как группу, нуждающуюся в более тщательном наблюдении и контроле основного заболевания.

Общеизвестна высокая патогенетически значимая роль церебрального и, прежде всего, каротидного атеросклероза в генезе ишемических НМК [14]. A. Drogenik и соавт. показали сопоставимые параметры распространённости и характера каротидного атеросклероза у пациентов с ЭТ и в группе контроля, однако уровень коронарного кальция в группе пациентов с ЭТ был выше [15], что говорит о большей жёсткости сосудистой стенки у этих пациентов, а значит, является потенциально более эмболоопасным источником. Эпидемиология церебрального атеросклероза у пациентов с МПЗ, ассоциированного с хроническим воспалением (в том числе *JAK2*-опосредованное), была описана S. Kwon и соавт., которые продемонстрировали более высокий уровень соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и распространённость каротидного атеросклероза, чем в популяции в целом [16]. Авторы сделали выводы, что вероятно воспаление играет решающую роль в патогенезе МПЗ, а провоспалительные факторы, помимо индукции протромбогенного состояния крови, также вносят свой вклад в прогрессирование атеросклероза, повышая сердечно-сосудистый риск. Так, патологическая активация лейкоцитов, тромбоцитов и сосудистой

стенки при ЭТ и ИП может приводить к более раннему развитию атеросклероза.

В проведённом нами исследовании выявляемость каротидного атеросклероза была выше у пациентов с инсультом на фоне ЭТ (60%); при этом в исследованной выборке именно у пациентов с ЭТ наблюдались обширные постинфарктные изменения корково-подкорковой локализации, указывающие на атеротромботический патогенетический подтип инсульта, тогда как в группах ИП и ПМФ более вероятно повреждение вещества головного мозга, соответствовавшее перенесённому инульту по типу гемореологической микроокклюзии.

Согласно анализу M. Burattini и соавт., ишемический инсульт стал первым проявлением ИП в 16,2% случаев; совокупная частота цереброваскулярных осложнений достигала 5,5 на 100 человек в год, а на долю инсульта приходилось 8,8% всех смертей, связанных с ИП; основными факторами риска были возраст, мутации и тромбозы в анамнезе [17]. В проведённом нами исследовании частота инсульта в качестве первого проявления ИП составляла 30%, что может быть объяснено особенностями выборки: часть пациентов с перенесённым НМК по типу гемореологической микроокклюзии не отмечали по анамнестическим данным неврологических симптомов, и только выполненное МРТ головного мозга в рамках настоящего исследования позволило выявить постинфарктные изменения.

Инсульты, связанные с ИП, часто остаются невыявленными, отчасти из-за низкой распространённости данной нозологической формы. Ранняя диагностика может привести к более эффективному лечению (с помощью кровопускания, циторедукции и приёма низких доз ацетилсалициловой кислоты), а также способствовать снижению риска рецидивов.

Данные о распространённости инсульта на фоне ЭТ как первого проявления основного гематологического заболевания малочисленны и часто ограничиваются описанием серии клинических случаев. Так, Y. Kato и соавт. описали 10 пациентов с ЭТ и ишемическим инсультом, у 8 (80%) из них инсульт предшествовал постановке диагноза ЭТ [18]. В нашем исследовании инсульт был первым проявлением при ЭТ в 40% случаев.

M.I. Stefanou и соавт. в университете Тюбингена в 2014–2017 гг. изучали истории болезней 3318 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, среди них отмечены 17 пациентов с МПЗ и ишемическим инсультом, из которых в 58% случаев инсульт/транзиторная ишемическая атака были первым проявлением МПЗ [19].

Такая вариабельность данных из имеющихся источников может быть объяснена особенностями набора и включения пациентов, однако, несмотря на вариативность показателей, это подчёркивает важность проблемы развития НМК, в том числе в молодом возрасте, в когорте пациентов с МПЗ.

Синус-тромбозы также описаны в литературе как первое проявление МПЗ [20]. В проведённом нами исследовании

частота встречаемости тромбозов венных синусов составляла 7% (все пациенты с ИП), однако они не предшествовали постановке гематологического диагноза.

Одним из этапов настоящего исследования была оценка агрегационных свойств эритроцитов/тромбоцитов, их связи с развитием цереброваскулярной патологии у пациентов с МПЗ, описанной нами ранее [21, 22]. Особенностью нейровизуализационной картины у пациентов гематологического профиля являются относительно высокая частота так называемых «немых» инфарктов головного мозга, помимо симптомных НМК. Несмотря на отсутствие клинической картины, перенесённые «немые» инфаркты по данным МРТ у пациентов с МПЗ имеют существенные последствия, напрямую влияющие на когнитивные функции, повышение риска развития деменции в будущем [23, 24].

Редкие варианты геморрагических НМК, описанные в настоящем исследовании, составляют предмет дискуссий и обсуждения адекватности продолжения агрессивной антиагрегантной терапии, особенно в случаях с нераспознанной резистентностью к тем или иным антитромботическим препаратам.

Маскирование под неврологические проявления (головная боль, общая слабость, переходящие геми/монопарезы конечностей, дизартрия, лёгкие координаторные наруше-

ния, очаги ишемии мозга при МРТ-исследовании, иногда «немые» по звучанию) на фоне зарегистрированного гематологического заболевания с или без адекватной циторедуктивной терапии, а также недооценка основных характеристик МПЗ могут существенно повлиять на тактику ведения пациентов, существенные результаты и продолжительность жизни. Клиницистам, причём не только неврологам, необходимо знать о МПЗ как о факторе риска развития инсульта. Детализация гематологического и неврологического обследований может сократить число криптогенных инсультов.

Ограничения исследования. Относительным ограничением данного исследования является набор пациентов на базе одного клинического центра, что не может исключать потенциальную малую репрезентативность выборки.

Заключение

Гетерогенная группа МПЗ с устойчивыми аномальными показателями общего анализа крови является важным фактором риска развития сосудистой патологии мозга. Описанные клинико-лабораторные и нейровизуализационные паттерны цереброваскулярных заболеваний на фоне МПЗ могут явиться показателями в алгоритме дообследования пациентов с неясными и/или криптогенными формами НМК.

Список источников / References

1. Shallis R.M., Zeidan A.M., Wang R., Podoltsev N.A. Epidemiology of the Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(2):177–189. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.11.005
2. Greenfield G., McMullin M.F., Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J. Hematol. Oncol.* 2021;14(1):103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z
3. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
4. Schwarz J., Ovesná P., Černá O. et al. Thrombosis in thrombocytemic Ph-myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide. *Eur. J. Haematol.* 2016;96(1):98–106. DOI: 10.1111/ejh.12554
5. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathamthee T. et al. Clinical manifestations and risk factors for complications of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(12):5013–5018. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5013
6. Rungjirajittranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P. et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer.* 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9
7. Carandina A., Lazzeri G., Villa D. et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2357. DOI: 10.3390/ijms22052357
8. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(6):761–770. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436
9. Bogousslavsky J., Regli F., Rousselle J., Schmidt P.M. Cerebrovascular complications of thrombocytosis. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1983;113(14):493–496.
10. Casini A., Fontana P., Lecompte T.P. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(7):1215–1227. DOI: 10.1111/jth.12265
11. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопротиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(2):41–45. Tanashyan M.M., Kuznecova P.I., Lagoda O.V. et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;8(2):41–45. DOI: 10.17816/psaic181
12. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D. et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J. Hematol. Oncol.* 2016;9:18. DOI: 10.1186/s13045-016-0242-9
13. Hultcrantz M., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2018;168(5):317–325. DOI: 10.7326/M17-0028
14. Parish S., Arnold M., Clarke R. et al. Assessment of the role of carotid atherosclerosis in the association between major cardiovascular risk factors and ischemic stroke subtypes. *JAMA Netw. Open.* 2019;2(5):e194873. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4873
15. Anžič Drofenik A., Vrtovec M., Božič Mijovski M. et al. Progression of coronary calcium burden and carotid stiffness in patients with essential thrombocythemia associated with JAK2 V617F mutation. *Atherosclerosis.* 2020;296:25–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.001
16. Kwon S.S., Yoon S.Y., Jeong S.Y. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid plaque burden in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(8):1913–1916. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.04.013
17. Burattini M., Falsetti L., Potente E. et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev. Neurosci.* 2021;33(3):303–311. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066

18. Kato Y, Hayashi T, Sehara Y. et al. Ischemic stroke with essential thrombocythemia: a case series. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(4):890–893. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.012

19. Stefanou M.L., Richter H., Härtig F., et al. Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(6):903–e64. DOI: 10.1111/ene.13907

20. Arai M, Sugiura A. Superior sagittal sinus thrombosis as first manifestation of essential thrombocythemia. *Rinsho. Shinkeigaku.* 2004;44(1):34–38.

21. Танашян М.М., Шабалина А.А., Ройтман Е.В. и др. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2020;(4):49–55.

Tanashyan M. M., Shabalina A. A., Rojzman E. V. et al. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke and pre-existing polycythemia vera. *Bulletin of RSMU.* 2020;(4):49–55.

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.052

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Кузнецова Полина Игоревна – канд. мед. наук, н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-5822-767X>

Меликян Анаит Левоновна – д-р мед. наук, зав. отделением стандартизации методов лечения НМИЦ гематологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, с. н. с. отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний НМИЦ гематологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Шабалина Алла Анатольевна – д-р мед. наук, в. н. с., руководитель отдела лабораторной диагностики Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Морозова Софья Николаевна – канд. мед. наук, н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Вклад авторов: *Танашян М.М.* – создание концепции и дизайна исследования, руководство научно-исследовательской группой, редактирование текста рукописи; *Кузнецова П.И.* – участие в разработке дизайна исследования, написание текста рукописи, сбор данных; *Раскуражев А.А.* – анализ данных исследования, статистическая обработка, редактирование текста рукописи; *Меликян А.Л.* – руководство научно-исследовательской группой, обсуждение результатов; *Суборцева И.Н.* – анализ данных исследований; *Морозова С.Н.* – сбор и анализ нейровизуализационных данных, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

22. Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. Red blood cell morphodynamics in patients with polycythemia vera and stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2247. DOI: 10.3390/ijms23042247

23. Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V. et al. Covert brain infarcts in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders. *J. Clin. Med.* 2021;11(1):13. DOI: 10.3390/jcm11010013

24. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелополиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология.* 2024;17(3):291–334.

Melikyan A.L., Suborceva I.N., Kovrigina A.M. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (Edition 2024). *Clinical oncohematology.* 2024;17(3):291–334.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334

Information about the authors

Marine M. Tanashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Polina I. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), researcher associate, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Anton A. Raskurazhev – Cand. Sci. (Med.), senior researcher associate, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-5822-767X>

Anait L. Melikyan – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of standardization of treatment methods, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Irina N. Subortseva – Cand. Sci. (Med.), senior research associate, Department of diagnosis and treatment of hematological diseases, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Alla A. Shabalina – Dr. Sci. (Med.), senior research associate, Head, Laboratory diagnostics department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Sofya N. Morozova – Cand. Sci. (Med.), researcher associate, Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Author contribution: *Tanashyan M.M.* – creation of the concept and design of the study, leadership of the research group, editing the text of the manuscript; *Kuznetsova P.I.* – participation in the design of the study, writing the text of the manuscript, data collection; *Raskurazhev A.A.* – analysis of research data, statistical processing, editing of the manuscript text; *Melikyan A.L.* – leadership of the research group, discussion of the results; *Subortseva I.N.* – analysis of research data, editing of the manuscript; *Shabalina A.A.* – collection and analysis of research data; *Morozova S.N.* – collection and analysis of neuroimaging data, editing of the manuscript text. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.