

Миелопролиферативные заболевания и ишемический ИНСУЛЬТ

М.М. Танашиян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – это клональные заболевания, возникающие в результате генетических поломок на уровне стволовой клетки. Согласно классификации ВОЗ (2008), в группу классических МПЗ: включены истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Общеизвестна значительная, а в ряде случаев – ведущая роль нарушений в системах гемореологии и гемостаза в генезе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Существующее МПЗ может потенцировать и ускорить развитие микроциркуляторных расстройств, в том числе в веществе головного мозга, с реализацией НМК по типу гемореологической микроокклюзии. Представлен обзор литературы по данной малоизученной проблеме, а также клиническое описание случая развития ишемического инсульта на фоне МПЗ (болезни Вакеза).

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, ишемический инсульт, гемореология, гематология.

Миелопролиферативные заболевания представляют собой клональные заболевания, которые возникают в результате генетических поломок на уровне стволовой кроветворной клетки или ранней коммитированной клетки-предшественницы, характеризуются признаками нарушения пролиферации одной или нескольких гемопоэтических линий дифференцировки (эритроидной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной, моноцитарной/макрофагальной, тучноклеточной) [23].

Этиология МПЗ до сих пор не установлена, а патогенез сложен и состоит из цепи событий. Онкогенной может быть одна мутация, но чаще к злокачественной трансформации клетки приводит серия генетических перестроек. Результатом первичных поломок является нарушение механизмов, обеспечивающих стабильность генома и увеличивающих риск вторичных повреждений. В результате клетки приобретают опухолевый фенотип (избыточную пролиферативную способность и/или нарушение апоптоза, независимость от регуляторных сигналов, исходящих из микроокружения) [27].

Критерии диагностики МПЗ включают клинико-лабораторные и морфологические характеристики. Одним из основных диагностических критериев МПЗ является мутация в гене *JAK2*, встречающаяся в 98% случаев истинной полицитемии, в 55% наблюдений – при ЭТ и в 45–68% случаев при ПМФ. Помимо мутаций *JAK2*, у больных МПЗ выявляют мутации гена *MPL*. Не так давно появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9-м экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [17, 18]. У пациентов без мутаций в генах *JAK2* и *MPL* мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% – при ПМФ. Мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* подтверждают клональный характер заболевания [19, 24].

Особенностью течения МПЗ является высокий риск развития тромбгеморрагических осложнений. Артериальные и венозные тромбозы являются одной из основных причин смерти пациентов с МПЗ, особенно у пациентов с ИП. Тромбозы могут иметь атипичную лока-

лизацию даже при нормальных показателях клинического анализа крови.

Определение факторов риска для первого и возможных последующих тромбозов является сложной задачей. Общепризнано, что возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения пациентов с МПЗ в низкую, промежуточную или группу высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от количества присутствующих факторов [10].

На основании проведения многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ – The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis). В данную прогностическую систему включена оценка мутации V617F гена *JAK2* [5]. Кроме этого, в литературе есть сообщения о важном прогностическом значении таких факторов, как высокий уровень фактора VIII, гиперхолестеринемия, наследственная тромбофилия. Лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$ служит фактором риска артериальных тромбозов, мужской пол является фактором риска развития венозных тромбозов [8]. При МПЗ резко увеличивается количество циркулирующих форменных элементов в крови, увеличивается гематокрит, повышается вязкость крови, что проявляется развитием микро- и макротромбозов, тромбозом болей в артериальной и венозной (включая тромбозы венозных синусов) сосудистой сети.

Одним из важнейших осложнений МПЗ является гипоперфузия головного мозга. В этих условиях механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего возможно развитие НМК. Наиболее частыми неврологическими расстройствами при МПЗ являются головная боль, встречающаяся в 41% случаев, головокружение – 30%, парестезии – 13%, нарушение зрения – 11%, нарушения мозгового кровообращения – 9%, экстрапиримидные расстройства – 2,5% [16, 20].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта, внедренная в клиническую практику в последние десятилетия, объясняет многообразие этиологических причин и патогенетических механизмов его развития. Накопление клинического и научного опыта привело к появлению новых подтипов инсульта, одним из которых является инсульт по типу гемореологической микроокклюзии. Характерными особенностями инсульта по типу гемореологической микроокклюзии, встречающегося с частотой до 7% в общей структуре уточненных инсультов, являются минимальная выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и васкулопатии) и выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и гемореологическими нарушениями [1]. Обнаружение важной роли генетических факторов в формировании тромбофилических состояний расширяет существующие представления о гетерогенности самого гемореологического подтипа ишемического инсульта.

В ряде исследований показано, что тромбоз венозных синусов и ишемические нарушения мозгового кровообращения, могут быть как первым проявлением МПЗ, предшествуя постановке точного диагноза, так и могут развиваться на любом этапе наблюдения или лечения этой патологии крови. Профилактика, своевременная диагностика и адекватная терапия данных тромботических осложнений у больных МПЗ является важной задачей. Для ее решения необходимо выявление прогностических факторов, что позволит выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения, проведения терапии, направленной на предупреждение развития тромботических осложнений.

Нижеприведенное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность возникновения острого ишемического инсульта у больных МПЗ.

Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии РАМН с жалобами на головокружение, общую слабость, покраснение лица, головные боли. Из анамнеза известно, что большая часть года назад отметила покраснение лица, рук. На фоне приема антигистаминных препаратов улучшения не наступало. Постепенно стала отмечать кожный зуд, появились приступы головокружения, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой, выраженной общей слабостью. После обращения к терапевту был выявлен эритроцитоз ($8,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($950 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($9,3 \times 10^9/л$), повышение уровня гемоглобина до 175 г/л, гематокрит – 60%.

Обследована в Гематологическом научном центре: при молекулярно-генетическом исследовании клетки с мутацией *JAK2-V617F* составляют 39%. Уровень эритропоэтина в сыворотке крови субнормальный – 5,89 мЕ/мл (норма 4,3–29,0 мЕ/мл). При исследовании костномозгового кровотока: гиперклеточный костный мозг относительно возрастной нормы. Гранулоцитарный росток на всех стадиях дифференцировки. Эритроидный росток значительно расширен, с признаками омоложения, отмечается пролиферация мегакариоцитарного ростка. В трепанобиоптате морфологическая картина миелопротрофиеративного заболевания, истинной полицитемии. УЗИ органов брюшной полости – спленомегалия. На основании наличия 2 боль-

ших (гемоглобин более 165 г/л, мутация *JAK2-V617F*) и 2 малых критериев (трехростковая гиперплазия в костном мозге, субнормальный уровень эритропоэтина сыворотки крови) установлен диагноз: истинная полицитемия. На фоне двухнедельной циторедуктивной терапии гидроксимочевинной (2000 мг/сут), а также симптоматической терапии ацетилсалициловой кислотой, пентоксифиллином отметила улучшение общего состояния, однако через 2 недели после вышеуказанного курса лечения вновь выросли вышеуказанные симптомы в виде усиления головокружения, появления тошноты, рвоты. Из-за общей слабости не смогла встать с постели.

При поступлении в Научный центр неврологии РАМН состояние удовлетворительное, лицо гиперемировано, АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 68 уд. в мин. Пациентка в сознании, контактна, умеренное головокружение при поворотах. Головной боли на момент осмотра нет, менингеальные симптомы отрицательные. Снижена поверхностная чувствительность на левой половине лица. Объем движений и сила в конечностях в норме. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, более выражены слева. Брюшные рефлексы снижены. Пальце-носовую пробу выполняет с дисметрией левой рукой. В пробе Ромберга неустойчива, чувство «страха» при поворотах. Речь сохранна, несколько снижена память на текущие события.

В клиническом анализе крови сохранялся эритроцитоз – $7,9 \times 10^{12}/л$, высокий уровень гемоглобина – 175 г/л, тромбоцитоз – $787 \times 10^9/л$, гематокрит – 60%; агрегация тромбоцитов (метод BORN): под влиянием адреналина – 11% (норма 37–43%), АДФ – 13% (норма 40–46%) на фоне приема аспирина в течение месяца.

ЭХО-кардиография: без патологии.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: без гемодинамически значимых стенозов.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга в правом полушарии мозжечка выявляется небольшой очаг без четких контуров с повышенной интенсивностью сигнала в режиме ДВИ, слабо пониженной – в режимах T2 T2d-1. Данные соответствуют острому инфаркту.

Пациентке выполнено исследование реологических характеристик эритроцитов (лазерный агрегометр эритроцитов LORRCA, Нидерланды): амплитуда агрегации, время образования эритроцитарных монетных столбиков и трехмерных агрегатов, индекс агрегации, скорость полной дезагрегации и деформируемость эритроцитов. Результаты представлены в табл. 1.

У пациентки был диагностирован гемореологический подтип ишемического НМК с развитием инфаркта в левом полушарии мозжечка.

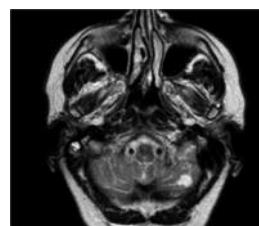


рис. 1: Острый ишемический очаг в левом полушарии мозжечка.

таблица 1: Функциональные свойства эритроцитов

Критерии	Амплитуда агрегации, усл. ед	Время образования эритроцитарных монетных столбиков, с	Трехмерные агрегаты, с	Индекс агрегации, %	Скорость полной дезагрегации, с	Деформируемость эритроцитов, с
Полученные значения	10,0	2,0	12,0	47	320	0,31
Норма	4-10	2,8-8,0	15-50	35-45	100-110	0,48-0,58

Проводилась терапия: антиагрегантная (тромбо-АСС 100 мг утром), циторедуктивная (гидреа 1500 мг вечером), интенсивная гемодилюция (трентал 5,0 мл на 400,0 мл физ. раствора внутривенно капельно № 10, Кавинтон 4,0 мл на 250,0 мл физ. раствора внутривенно капельно № 10). На фоне проводимого лечения отмечается выраженное улучшение общего состояния, уменьшение гиперемии кожных покровов, регресс головокружения, головных болей, стала увереннее при ходьбе и поворотах. В лабораторных данных отмечена положительная динамика в виде снижения уровня тромбоцитов ($325 \times 10^9/\text{л}$), эритроцитов ($7,1 \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина (155 г/л), гематокрита (45%).

Обсуждение

Общеизвестна значительная, а в ряде случаев – ведущая роль нарушений в системах гемореологии и гемостаза в генезе острых и хронических НМК. Существующие МПЗ может потенцировать и ускорить развитие микроциркуляторных расстройств, в том числе в веществе головного мозга с реализацией НМК по типу гемореологической микроокклюзии.

В последние десятилетия проведен ряд исследований, которые позволили выявить механизмы, играющие важную роль в патогенезе развития тромбозов у больных МПЗ [12]. Микроскопическое исследование тромбов выявило, что эритроциты и лейкоциты находятся в непосредственной близости от тромбоцитов, и их взаимодействие важно для формирования тромба. В то же время количество тромбоцитов и даже повышенный уровень гематокрита являются спорными факторами риска тромботических осложнений [11]. Основной причиной образования тромбов служит активация форменных элементов крови и их взаимодействие с эндотелием и плазменными факторами свертывания. Неясным остается вопрос, являются ли клетки крови пациентов с МПЗ постоянно активированными или они более склонны к активации, чем нормальные клетки крови. Гиперэкспрессия молекул адгезии, таких как селектин, белок Lp/ВЕСАМ, способствует адгезии эритроцитов и тромбоцитов к эндотелию. Это связано с развитием ишемических осложнений при серповидно-клеточной анемии и сахарном диабете. Возможно, такой же механизм лежит в основе сосудистых заболеваний мозга у больных МПЗ [9, 14, 25, 26].

Лейкоциты могут играть определяющую роль в развитии тромбоза у больных МПЗ. Так, нейтрофилы способствуют тромбообразованию путем взаимодействия через молекулы адгезии с другими компонентами клеток крови, и их активация напрямую связана с тромботическим событиями [13]. Активированные нейтрофилы синтезируют протромботические вещества, вызывающие функциональные изменения эндотелия, стимулируют высвобождение провоспалительных агентов активированными тромбоцитами, а они в свою очередь способствуют генерации тромбина, что приводит к развитию венозного тромбоза [6, 7, 21].

Активированные тромбоциты также играют важную роль в тромбообразовании, кроме того, циркулирующие тромбоциты у больных МПЗ, с мутацией *JAK2-V617F* более подвержены активации [4, 15]. Синтез тромбоцитами тромбосана является значимым фактором риска развития тромбозов, о чем свидетельствует высокая эффективность терапии низкими дозами аспирина [9]. У больных МПЗ уровни биомаркеров активации повышены. Образование тромбина *in vitro* у пациентов с МПЗ увеличивается в присутствии тромбоцитов, а лечение гидроксимочевинной нивелирует этот эффект [9]. Эндотелиальные клетки, несущие мутацию *JAK2-V617F*, могут аномально взаимодействовать с эритроцитами или другими компонентами крови [13].

Все вышеперечисленные механизмы обладают синергическим эффектом при тромбообразовании, и их избыточность может объяснять некоторые случаи неэффективности антитромботического лечения у пациентов с МПЗ.

В представленном нами случае нарушение функционального состояния эритроцитов проявлялось в укорочении времени образования «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов наряду с увеличением индекса агрегации и скорости полной дезагрегации. У пациентки была значительно снижена деформируемость эритроцитов, что свидетельствует о нарушении способности эритроцитов к обратимым изменениям размеров и формы при их прохождении через капилляры. Кроме того, продуцируемые измененным эндотелием фибриноген и повышенный фактор фон Виллебранда могут в разной степени дополнительно модифицировать мембраны эритроцитов, нарушая их состав и соответственно реологические характеристики. Резистентность клеток снижается, приводя к избыточному гемолизу даже в условиях минимального стресса. Гемолизированные эритроциты обладают прокоагулянтными свойствами, способствуя развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого тромбопластина. Появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов и активацией кининовой системы что, в свою очередь, приводит к повышению гемостатической активации и увеличению протромботического потенциала крови не только на уровне микроциркуляции, но и на всех уровнях кровоснабжения [2, 3, 22].

Работ, посвященных неврологическим расстройствам при МПЗ, очень мало. Это обусловлено недостаточной информационной базой, а также неполным обследованием пациентов в связи с отсутствием взаимодействия и преемственности в ведении этих больных гематологической и неврологической службами. А ведь именно раннее обнаружение риска тромботических осложнений определяет прогноз, а

иногда и исход таких осложнений, как тромбозы венозных синусов, транзиторные ишемические атаки, острые НМК. Несомненна социальная значимость раннего выявления основных ангионеврологических проявлений у больных с МПЗ, т.к. этот контингент пациентов относится к группе трудоспособного населения.

Вопрос идентификации клиничко-лабораторных факторов прогноза тромбгеморрагических осложнений требует дальнейшего совместного изучения. Сотрудничество между специалистами в области неврологии и гематологии может значительно повысить возможности проведения адекватной патогенетической профилактики различных проявлений сосудистой патологии мозга при МПЗ.

Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под. ред. З.А Суслиной, М.А. Пирадова. Москва. 2008; 288.
2. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005; 248.
3. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 2(1): 29–33.
4. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larran A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. Haematologica. 2006; 91: 169–175.
5. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012; 120: 5128–5133.
6. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. J Thromb Haemost. 2012; 10: 136–144.
7. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol. 2001; 5: 577–582.
8. 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: 5857–5859.
9. Cella G., Marchetti M., Vianello F. et al. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Haemost. 2010; 104: 151–156.
10. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. GIMEMA CMD-Working Party Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008; 93(3): 372–380.
11. Di Nisio M., Barbui T., Di Gennaro L. et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. Br J Haematol. 2007; 136: 249–259.
12. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology. Education Program of the American Society of Hematology 2012. 2012; 571–581.
13. Goette N.P., Lev P.R., Heller P.G. et al. Monocyte IL-2Ralpha expression is associated with thrombosis and the JAK2V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. Cytokine. 2010; 51: 67–72.
14. Hebbel R.P., Boogaerts M.A., Eaton J.W., Steinberg M.H. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. N Eng J Med. 1980; 302: 992–995.
15. Jensen M.K., De NullyBrown P., Lund B.V. et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. Br J Haematol. 2000; 110: 116–124.
16. Kesler A., Ellis M.H., Manor Y. et al. Neurological complications of essential thrombocythosis (ET). Acta Neurol Scand. 2000; 102: 299–302.
17. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2013; 369: 2679–2690.
18. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013; 369: 2391–2405.
19. Nazabal E.R., Lopez J.M., Perez P.A., Corral P.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera. Postgrad Med J. 2000; 76: 658–659.
20. Pearson T.C., Path F.R.C. Hemorrhagic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythaemia vera. Semin Thromb Hemost. 1997; 23: 433–439.
21. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. Blood. 2011; 118: 1952–1961.
22. Sozer S., Fie M.L., Schiano T. et al. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. Blood. 2009; 113: 5246–5249.
23. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005; 23(33): 8520–8530.
24. 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.
25. Wautier M.P., Nemer W., Gane P. et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha S chain and Lu/BCAM. Blood. 2007; 110: 894–901.
26. Wautier J.L., Paton R.C., Wautier M.P. et al. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. N Eng J Med. 1981; 305: 237–242.
27. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. Expert Rev Hematol. Author manuscript; 2009; 2(3): 315–334.

Myeloproliferative diseases and ischemic stroke

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, I.N. Subortseva, A.L. Melikyan

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Research Center of Hematology, Ministry of Health (Moscow)*

Keywords: myeloproliferative diseases, ischemic stroke, hemorheology, hematology.

Myeloproliferative diseases (MPD) comprise a group of clonal pathology resulting from genetic alterations at a stem cell level. WHO (2008) divides MPD into several “classical” forms – polycythemia vera, essential thrombocytemia, and primary myelofibrosis. Haemorheologic and haemostatic disturbances have been widely accepted as a significant (in some cases – primary) cause of

acute and/or chronic cerebrovascular disease. A pre-existing MPD may potentiate and accelerate the development of circulatory alterations, including those occurring in the brain tissue, leading to ischemic stroke. The present article comprises a literature review on this uncommon pathology, as well as a clinical presentation of a stroke case in a patient with underlying MPD (Vaquez’ disease).

Контактный адрес: Лагода Ольга Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. I неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-05. E-mail: angionev@gmail.com;

Танашян М.М. – зам. дир. по научной и лечебной работе, рук. I неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кузнецова П.И. – клин. ординатор ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.А. – и.о. зав. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Суборцева И.Н. – ст. науч. сотр. научно-клинического отделения стандартизации методов терапии Гематологического научного центра Минздрава России;

Меликян А.Л. – зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов терапии Гематологического научного центра Минздрава России.