

ИНФАРКТ ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ЭРИТРЕМИИ

С.Г. Жданова, С.С. Петриков, Г.Р. Рамазанов, Л.Т. Хамидова, И.С. Алиев, З.О. Саркисян, Е.В. Шевченко, Е.Н. Кобзева, Б.А. Сорокин

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

CEREBRAL INFARCTION AS THE FIRST MANIFESTATION OF ERYTHREMIA

S.G. Zhdanova, S.S. Petrikov, G.R. Ramazanov, L.T. Khamidova, I.S. Aliyev, Z.O. Sarkisyan, E.V. Shevchenko, E.N. Kobzeva, B.A. Sorokin

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай развития инсульта на фоне впервые выявленной истинной полицитемии. Рассмотрены возможные механизмы развития инсульта при эритроэмии. Представлены современные методы лечения данной патологии.

Ключевые слова:

инсульт, истинная полицитемия, плазмаферез.

REVIEW

The article reports a clinical case of the stroke on the background of newly diagnosed polycythemia vera. Possible mechanisms of the stroke in the course of erythremia as well as current methods of treatment for the disease are described.

Keywords:

stroke, polycythemia vera, plasmapheresis.

ИИ — ишемический инсульт

ИП — истинная полицитемия

Ишемический инсульт (ИИ) является важной проблемой современного здравоохранения, а быстрая и точная диагностика причин, вызвавших ИИ, во многом определяет успешность интенсивной терапии [1, 2]. Не столь частой, но достаточно серьезной причиной ИИ является патология крови, в частности истинная полицитемия — ИП (эритроэмия) [3].

ИП является хроническим миелопролиферативным заболеванием, характеризующимся перепроизводством зрелых элементов крови с преобладанием эритробластического ростка, а также фиброзом костного мозга и нарушением экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и печени на поздних стадиях заболевания [4, 5].

Частота эритроэмии составляет 0,6–1,6 на млн населения. Пик заболеваемости приходится на 50–70 лет, однако дебют ИП может произойти у лиц всех возрастных групп, в том числе молодых людей и детей [4–6].

Эритроэмия связана с повышенным риском артериальных и венозных тромботических осложнений. По данным R. Landolfi et al. (2007), обследовавших 1638 пациентов с ИП, частота тромбозов составляла 5% у больных в возрасте до 65 лет и 10,9% у больных, чей возраст составлял более 65 лет [7].

По данным мировой литературы, ИИ как первый симптом эритроэмии развивается у 15% больных с ИП [3, 4]. Даже среди больных, у которых диагноз ИП был поставлен ранее, и которые получали лечение по поводу данной патологии, частота ИИ составляет примерно

14,3 на 1000 человек по сравнению с 5,3 на 1000 человек в общей популяции [7, 8].

В данной статье описан случай ИИ как первого симптома проявления истинной полицитемии.

Пациент Г., 61 г., поступил в отделение неотложной неврологии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с жалобами на слабость и неловкость в левых конечностях. Со слов больного — заболел остро, рано утром в день поступления в стационар. Пациент был некурящим, непьющим, отрицал в анамнезе неврологические, гематологические и хронические заболевания. Длительно отмечал повышение артериального давления, однако гипотензивной терапии не получал. При объективном осмотре обращало на себя внимание покраснение кожных покровов. Температура тела находилась в пределах нормальных значений. Дыхание самостоятельное, аускультативно-везикулярное, проводилось во все отделы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 170/90 мм рт.ст. ЧСС — 76 в мин, пульс ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпировались.

Неврологическое обследование продемонстрировало снижение силы до 4 баллов и незначительную дисметрию в левых конечностях. Функция черепных нервов без патологии, речь не нарушена. Атаксии и чувствительных нарушений не выявлено.

В результатах лабораторных исследований обращало на себя внимание увеличение уровня гемоглобина до 201 г/л, эритроцитов — до $7,27 \cdot 10^{12}/л$, гематокрита — до

63% и тромбоцитов – до $393 \cdot 10^9/\text{л}$. На компьютерной томографии головного мозга, выполненной сразу после поступления в стационар, патологии выявлено не было.

При дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий обнаружили признаки атеросклероза сонных артерий с формированием стенозов внутренней сонной артерии с обеих сторон (слева до 30–40%, справа – до 50%).

При эхокардиографии выявили небольшую дилатацию полости левого предсердия (объем – 88 мл, при норме до 70 мл), гипертрофию миокарда левого желудочка. Фракция выброса находилась в пределах нормальных значений – 65%, вегетаций на клапанах выявлено не было. При холтеровском мониторинге электрокардиограммы были обнаружены 131 желудочковая экстрасистола, 11 предсердных экстрасистол, а также выявлена депрессия сегмента ST более 1 мм и отрицательные зубцы T. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлена умеренная спленомегалия.

При осмотре кардиолога был поставлен диагноз ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения, функциональный класс 1, экстрасистолической аритмии, а также заподозрен диагноз эритремии. После консультации гематолога диагноз ИП подтвержден и рекомендовано проведение сеансов эритроцитафереза.

Через 3 сут после поступления в стационар была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. При исследовании выявлены признаки подострой лакунарной ишемии в проекции таламуса справа размерами 9×10 мм, на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (множественные очаговые изменения белого вещества мозга, диаметром от 4 до 13 мм, сосудистого характера, симметричная внутренняя гидроцефалия) с признаками хронической ишемизации (лакунарная киста в проекции подкорковых ядер слева, размером 4×7 мм) (рис. 1).

С момента поступления в институт пациенту начата инфузионная терапия растворами кристаллоидов и 10% глюкозы из расчета 30 мл/кг/сут, назначена ацетилсалициловая кислота в дозировке 100 мг/сут. Также пациент получал гипотензивную терапию – эналаприл 10 мг/сут, метопролол 50 мг/сут и atorвастатин в дозе 10 мг/сут. На 3-и сут с момента поступления в стационар больному последовательно проведено два сеанса эритроцитафереза. Процедуру эритроцитафереза проводили на аппарате *Trima*. Во время первого сеанса переработано 753 мл крови, эксфузия эритроцитов составила 403 мл, остальное возвращено больному. Через 3 сут – во время второго сеанса – переработано 800 мл крови, эксфузия эритроцитов составила 500 мл. Для восполнения объема утраченных

эритроцитов и улучшения реологических свойств крови дополнительно в течение каждого сеанса вводили физиологический раствор натрия хлорида в объеме 250 мл. Все процедуры пациент переносил удовлетворительно. После последнего сеанса эритроцитафереза количество эритроцитов составило $5,88 \cdot 10^{12}$ г/л, уровень гематокрита – 46%, уровень гемоглобина – 148 г/л.

За время лечения в стационаре в течение 15 сут неврологические симптомы постепенно уменьшились, сила в левых конечностях выросла до 5 баллов. На момент выписки из стационара уровень гемоглобина составил 152 г/л, количество эритроцитов $6,47 \cdot 10^{12}/\text{л}$, а гематокрит – 46,7%. В удовлетворительном состоянии больной был направлен на амбулаторное долечивание к гематологу и неврологу по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИП является нечастой, но серьезной причиной ИИ. Большинство авторов считают, что эритремия развивается вследствие повреждения стволовой клетки – предшественницы миелопоэза. Однако существует мнение, что пролиферативный процесс при этой патологии развивается на уровне полипотентной стволовой клетки. Это объясняет вовлечение в патологический процесс всех трех клеточных линий костного мозга. В 2005 г. была выявлена мутация тирозинкиназы *JAK2*, встречающаяся у 95% больных ИП [9–11]. Эритремия характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением.

Возникновение церебральной ишемии у пациентов с эритремией связывают с повышенной вязкостью крови, приводящей к ухудшению мозгового кровотока, и активацией тромбоцитов, создающей условия для образования тромбов в мозговых артериях [12, 13]. Так, по данным *J.L. Spivak* (2002), повышение уровня гематокрита и вязкости крови сопровождается снижением мозгового кровотока [12, 13]. Основным фактором, определяющим вязкость крови, является гематокрит. Однако отношение между вязкостью крови и гематокритом является нелинейным. Выраженное нарастание вязкости крови происходит только при высоких значениях гематокрита [14]. Таким образом, нарастание гематокрита выше определенного уровня приводит к резкому увеличению риска тромбообразования (теория «порогового эффекта»). В настоящее время «пороговыми» значениями гематокрита у больных ИП принято считать 45% для мужчин и 42% для женщин [15].

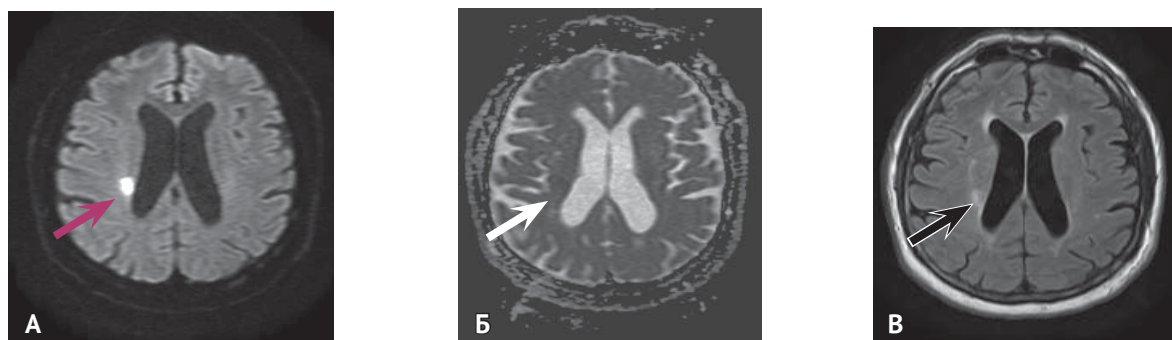


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография больного Г. А – диффузионно-взвешенное изображение (DWI, $b=1000$), красной стрелкой указана область гиперинтенсивного сигнала; Б – вычисленный коэффициент диффузии (ADC), белой стрелкой указана область гипointенсивного сигнала; В – FLAIR, черной стрелкой указана область гиперинтенсивного сигнала, соответствующая гиперинтенсивному сигналу на DWI

Обследованный больной имел высокие показатели гематокрита при поступлении в стационар, однако на фоне проводимой реологической и антикоагулянтной терапии отмечался полный регресс неврологической симптоматики, что свидетельствовало о значительном вкладе увеличения вязкости в патогенез развившегося инсульта.

В последнее время появились сведения о возможности развития микроэмболии у больных ИП [16, 17]. Впервые предположение о возникновении микроэмболов было сделано в 1960 г. в клинике Мэйо, но в связи с отсутствием четких данных о возможных источниках эмболии головного мозга данная теория была отклонена [18]. В настоящее время описано несколько случаев развития ишемического инсульта у взрослых пациентов с эритремией и выявленными источниками эмболии при эхокардиографии [19, 20].

В нашем случае тромбов в полостях сердца и вегетаций на клапанном аппарате сердца обнаружено не было, однако отмечалось расширение полости левого предсердия (косвенный признак наличия тромбов). При холтеровском мониторинговании были зарегистрированы как желудочковые, так и предсердные экстрасистолы.

Основным методом лечения эритремии является изоволемическая гемодилюция [5, 16].

В клинической практике положительно зарекомендовал себя метод плазмафереза, эффективность которого доказана при артериальной гипертензии,

дислипидемии, ишемической болезни сердца, эндо- и экзотоксикозах, аутоиммунных процессах. В ряде исследований показана эффективность плазмацитафереза, применявшегося при гемобластозах, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и при проведении аутогемотрансфузий [5, 12, 16].

Для предупреждения возможных волемических расстройств вследствие плазмафереза одновременно с удалением плазмы проводят восполнение дефицита объема циркулирующей плазмы замещающими растворами. Способ замещения, объем и состав растворов, последовательность их введения выбирают в зависимости от количества удаляемой плазмы, состояния пациента, вида заболевания и т.д. По сравнению с другими методами экстракорпорального очищения крови (гемосорбция, плазмасорбция, гемодиализ, гемофильтрация) плазмаферез оказывает наименьшее повреждающее действие на клетки крови и достаточно хорошо переносится больными.

В описанном клиническом случае сочетание проведения эритроцитафереза и изоволемической гемодилюции сопровождалось уменьшением уровней гемоглобина, гематокрита, а также полным регрессом неврологической симптоматики.

В заключение следует отметить, что ИП является важнейшим фактором риска инсульта и требует точной и своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 288 с.
3. Hart R.G., Kanter M.C. Hematological disorders and ischemic stroke: a selective review // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21, N. 8. – P. 1111–1121.
4. Gruppo Italiano Studio Policitemica. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 125. – P. 656–664.
5. Roger V.L., Go AS, Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics–2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, N. 4. – e18–e209.
6. Besa E.C., Woermann U.J. Polycythemia vera. *Emedicine*. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/205114-overview>
7. Landolfi R., Di Gennaro L., Barbui T., et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, N. 6. – P. 2446–2452.
8. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N. 2. – P. 114–124.
9. 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. – Vol. 110. – P. 1092–1097.
10. Vannucchi A.M. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia // *Intern. Emerg. Med.* – 2010. – Vol. 5. – P. 177–184.
11. Zoraster R.M., Rison R.A. Acute embolic cerebral ischemia as an initial presentation of polycythemia vera: a case report // *J. Med. Case Reports*. – 2013. – Vol. 7. – P. 131. – URL: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/131>

REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina Publ., 2001. 328s. (In Russian)
2. Parfenov V.A., Khasanova D.R. *Ishemicheskij insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2012. 288 s. (In Russian)
3. Hart R.G., Kanter M.C. Hematological disorders and ischemic stroke: a selective review. *Stroke*. 1990; 21 (8): 1111–1121.
4. Gruppo Italiano Studio Policitemica. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995; 125: 656–664.

12. Spivak J.L. The optimal management of polycythemia vera // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 116, N. 2. – P. 243–254.
13. Spivak J.L. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, N. 13. – P. 4272–4290.
14. Klabunde R.E. *Cardiovascular physiology concepts*. – Philadelphia, United States: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – 256 p.
15. Pearson T.C., Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia // *Lancet*. – 1978. – Vol. 2. – P. 1219–1222.
16. Adaoms H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N. 20. – P. e478–e534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486.
17. Lichtman J.H., Jones S.B., Wang Y., Watanabe E., Leifheit-Limson E., Goldstein L.B. Outcomes after ischemic stroke for hospitals with and without Joint Commission-certified primary stroke centers // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, N. 23. – P. 1976–1982. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e54f3.
18. Millikan C.H., Siekert R.G., Whisnant J.P. Intermittent carotid and vertebral-basilar insufficiency associated with polycythemia // *Neurology*. – 1960. – Vol. 10. – P. 188–196. doi: 10.1212/WNL.10.2.188.
19. Koennecke H.C., Bernarding J. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in two patients with polycythemia rubra vera and early ischemic stroke // *Eur J Neurol*. – 2001. – Vol. 8, N. 3. – P. 273–277. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00217.x.
20. Zimmerman C., Walther E.U., von Scheit W., Hamann G.F. Ischemic stroke in a 29-year-old man with left atrial spontaneous echoes and polycythemia vera // *J Neurol*. – 1999. – Vol. 246, N. 12. – P. 1201–1203. doi: 10.1007/s004150050545.

8. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004; 350 (2): 114–124.
9. 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.
10. Vannucchi A.M. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern Emerg Med.* 2010; 5: 177–184.
11. Zoraster R.M., Rison R.A. Acute embolic cerebral ischemia as an initial presentation of polycythemia vera: a case report. *J Med Case Reports.* 2013; 7: 131. Available at: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/131> (Accessed March 1, 2016).
12. Spivak J.L. The optimal management of polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2002; 116 (2): 243–254.
13. Spivak J.L. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002; 100 (13): 4272–4290.
14. Klabunde R.E. *Cardiovascular physiology concepts.* Philadelphia, United States: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 256 p.
15. Pearson T.C., Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet.* 1978; 2: 1219–1222.
16. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation.* 2007. 115(20): e478–e534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486.
17. Lichtman J.H., Jones S.B., Wang Y., et al. Outcomes after ischemic stroke for hospitals with and without Joint Commission-certified primary stroke centers. *Neurology.* 2011; 76 (23): 1976–1982. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e54f3.
18. Millikan C.H., Siekert R.G., Whisnant J.P. Intermittent carotid and vertebral-basilar insufficiency associated with polycythemia. *Neurology.* 1960; 10: 188–196. doi: 10.1212/WNL.10.2.188.
19. Koennecke H.C., Bernarding J. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in two patients with polycythemia rubra vera and early ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2001; 8 (3): 273–277. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00217.x.
20. Zimmerman C., Walther E.U., von Scheit W., Hamann G.F. Ischemic stroke in a 29-year-old man with left atrial spontaneous echoes and polycythemia vera. *J Neurol.* 1999; 246 (12): 1201–1203. doi: 10.1007/s004150050545.

Поступила 29.10.2015

Контактная информация:

Жданова Софья Геннадьевна,

к.м.н., врач-невролог неврологического отделения для
больных с ОНМК

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

e-mail: sony.zhdanova@gmail.com