

Клинические особенности цереброваскулярной патологии при *рh*-негативных миелопролиферативных заболеваниях

М.М. Танашян¹, П.И. Кузнецова¹, И.Н. Суборцева², А.Л. Меликян²

¹ФГБНУ Научный центр неврологии, ²ФГБУ Гематологический научный центр

Цель. Оценить клинические особенности течения цереброваскулярной патологии у больных с *рh*-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ).

Материал и методы. В исследование были включены 96 пациентов с МПЗ (средний возраст 56 лет [35,0; 58,5]), которых разделили на три группы: 36 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, 38 — с истинной полицитемией и 22 — с первичным миелофиброзом. Пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Результаты. Одним из самых частых неврологических симптомов МПЗ была головная боль, зачастую предшествующая постановке основного диагноза. В большинстве случаев головная боль ассоциировалась с очаговыми изменениями сосудистого генеза по данным МРТ. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне тромботической окклюзии магистральных артерий головы было их флюктуирующее течение. Обращает на себя внимание молодой возраст пациентов перенесших инсульт, что обуславливает необходимость исследования анализа крови при неясном генезе нарушения кровообращения.

Заключение. Головная боль может быть одним из первых неврологических проявлений МПЗ, а также предшествовать развернутой картине дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова. *Цереброваскулярные болезни, инсульт, гемореологическая микроокклюзия, миелопролиферативные заболевания, сосудистая стенка, головная боль, инсульт в молодом возрасте.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 54-57

Цереброваскулярная патология является глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Доля летальных исходов при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения достигает 11-13% [2], что делает их второй по распространенности причиной смерти в мире [3]. Высокие показатели инвалидизации и смертности обуславливает актуальность изучения различных аспектов этиологии, развития и прогрессирования сосудистой патологии головного мозга.

Важнейшим механизмом развития острых и хрониче-

ских форм цереброваскулярной патологии является нарушение реологических свойств крови [4], которые могут возникать при изменении количественных и качественных характеристик крови. Одна из возможных причин гемореологических расстройств — увеличение количества форменных элементов за счет избыточной пролиферации одной или более клеточной линии миелопоэза при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) [5]. Этот термин был предложен в 1951 году Уильямом Дамешек [6]. Наиболее известным МПЗ является истинная полицитемия (болезнь Вакеза или эритремия), впервые описанная Вакезом (Vaquez) в 1892 году. Среди пациентов с МПЗ смертность от инсульта в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [7-9].

Редко миелопролиферативные заболевания дебютируют с таких неспецифических симптомов, как головная боль, головокружение, общая слабость, которые заставляли пациентов обращаться к разным специалистам в поисках правильного диагноза и соответствующего лечения. Неврологические расстройства у пациентов с МПЗ часто трактуются как вегетативно-сосудистая дистония (в молодом возрасте) или дисциркуляторная энцефалопатия (у пациентов старше 55 лет), что сопряжено с опасностью гиподиагностики и недооценки острых нарушений мозгового кровообращения (инсультов) [10].

Целью исследования было изучение особенностей клинической картины цереброваскулярной патологии у пациентов с МПЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 96 пациентов с МПЗ, в том числе 61 женщина и 35 мужчин. Средний возраст обследованных составил 56 лет (от 20 до 58), у мужчин медиана возраста равнялась 53,0 года (от 27 до 59), у женщин — 57,5 лет (от 20 до 60). Диагноз был подтвержден в Научном центре гематологии. В зависимости от типа МПЗ (согласно критериям ВОЗ 2008 г.) пациенты были распределены на три группы: с эссенциальной тромбоцитемией (n=36), с истинной полицитемией (n=38) и первичным миелофиброзом (n=22).

Всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) вещества головного мозга с определением состояния сосудов головного мозга (артериальных и венозных) на интракраниальном уровне (Magnetom Verio, Siemens, 3 Тесла) и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в общих сонных артериях и в области бифуркации.

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

ТАБЛИЦА 1. Распределение обследованных пациентов по типам МПЗ и цереброваскулярным заболеваниям, n (%)

| | ОНМК (n=17) | Хронические ЦВЗ (n=79) |
|------------------------------------|----------------|---------------------------|
| Истинная полицитемия (n=38) | 8 (47) | 30 (38) |
| Эссенциальная тромбоцитемия (n=36) | 7 (41) | 29 (37) |
| Первичный миелофиброз (n=22) | 2 (12) | 20 (25) |

ТАБЛИЦА 2. Частота головной боли и ее сочетания с очаговыми изменениями на МРТ головного мозга, n (%)

| | Головная боль | Головная боль + очаговые изменения на МРТ |
|------------------------------------|------------------|--|
| Истинная полицитемия (n=38) | 29 (76) | 22 (56) |
| Эссенциальная тромбоцитемия (n=36) | 28 (77) | 18 (50) |
| Первичный миелофиброз (n=22) | 20 (90) | 18 (80) |

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). Использовали следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна-Уитни, метод корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена, описательная статистика (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

При определении характера цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) использовали “Классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга”, разработанную в НИИ неврологии (Е.В. Шмидт и соавт., 1985). У 17 пациентов был диагностирован острый инсульт, у 79 – хронические ЦВЗ (табл. 1), в том числе у 28 – с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (головная боль, головокружение, пониженный фон настроения, синдром хронической усталости при отсутствии очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ). Среди пациентов с инсультом 7 больных перенесли полушарный инфаркт на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (рис. 1), 10 – инфаркт корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу

гемореологической микроокклюзии).

Наиболее частыми неврологическими проявлениями ЦВЗ у пациентов с МПЗ были головная боль (79%), вестибулярные расстройства (82%), двигательные (16%) и чувствительные нарушения (17%). Особенности головной боли у пациентов с МПЗ были преимущественно односторонняя локализация (87% случаев), более частое вовлечение височно-теменной области (65%), приступообразное течение (до 4-5 раз в неделю), средняя интенсивность. Приступу головной боли часто предшествовали фотопсии – “рябь” по краям поля зрения. Нередко пациентам диагностировали мигрень и назначали специфические препараты, которые были неэффективными. В то же время циторедуктивная терапия сопровождалась уменьшением головной боли, а при снижении количества тромбоцитов менее $500 \times 10^9/\text{л}$, головная боль полностью проходила. Головная боль чаще отмечалась у пациентов с первичным миелофиброзом (78%) и реже встречалась у больных с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией (табл. 2). Частота головной боли не зависела от пола.

У 51 (52%) пациента определялась клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии: наряду с головной болью и вестибулярными нарушениями наблюдались также чувствительные расстройства. Основанием для постановки диагноза служило наличие объективной неврологической симптоматики в сочетании с типичными очаговыми изменениями головного мозга сосудистого генеза по данным МРТ [11].

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы у 65 (67%) пациентов каких-либо структурных изменений в системе брахиоцефальных артерий выявлено не было, у 28 (32%) – определялось утолщение КИМ общих сонных артерий, у 7 (9%) – тромботическая окклюзия внутренних сонных артерий без признаков атеросклеротического поражения.

Обсуждение

Цереброваскулярная патология может быть дебютом МПЗ и проявляться как хроническими, так и острыми нарушениями мозгового кровообращения (и/или тран-

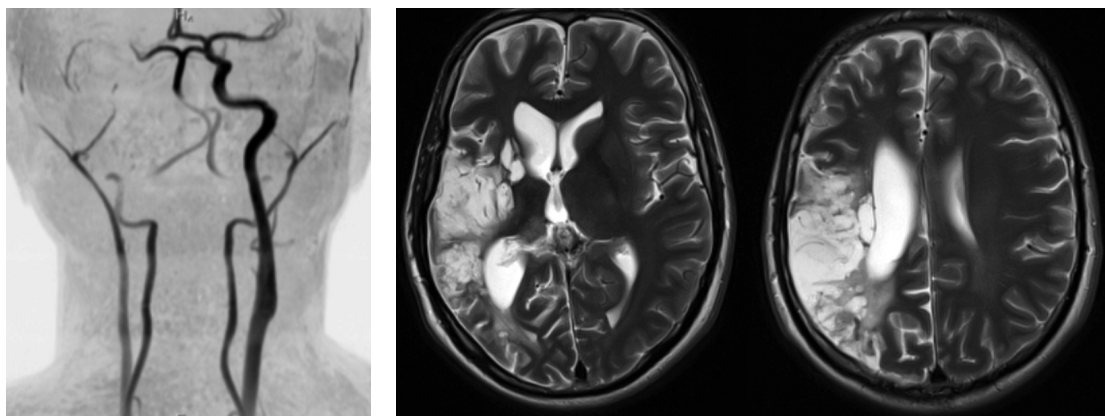


Рис. 1. Пациент К., 30 лет, Инфаркт в правом полушарии большого мозга на фоне тромботической окклюзии правой средней мозговой артерии

зиторными ишемическими атаками) [12]. Хроническая ишемия головного мозга часто сопровождается головной болью и/или астеническими жалобами, головокружением, снижением памяти при отсутствии признаков очагового поражения головного мозга [13,14]. Головная боль, развивающаяся в результате длительной гипоксии на фоне высокого гематокрита, часто встречается у больных с МПЗ. Такие пациенты нередко длительно принимают обезболивающие препараты, которые дают только временный эффект. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов более 3-4 раз в неделю запускает порочный круг с развитием абзусной головной боли. Приступам головной боли нередко предшествуют предвестники в виде мелькания мушек или ряби. Такая головная боль может быть расценена неврологом как мигрень. Как правило, от момента развития неврологических клинических проявлений до постановки гематологического диагноза проходит несколько лет, а пациенты длительно наблюдаются неврологами с различными диагнозами и не получают адекватную терапию. Между тем, лечение основного заболевания и снижение количества форменных элементов в периферической крови приводит к драматическому эффекту и регрессу цефалгического синдрома. Существует тесная связь между гематологическими параметрами и головной болью [15,16], о чем свидетельствуют данные зарубежных исследований [17,18], в которых показано, что при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии головная боль зачастую является первым симптомом МПЗ [19]. Это согласуется с полученными в нашем исследовании данными: в 70% случаев головная боль была поводом для обращения к врачу и предшествовала постановке диагноза МПЗ. В связи с этим пациентам с головной болью необходимо проводить общий анализ крови для исключения МПЗ.

Вторым по частоте неврологическим синдромом при МПЗ были вестибулярные нарушения, связанные с поражением в первую очередь зон, кровоснабжаемых системой вертебрально-базиллярных артерий. Можжечок наиболее чувствителен к гипоксии, поэтому при малейшем нарушении микроциркуляции появляются классические мозжечковые симптомов в виде головокружения, неустойчивости при ходьбе, а также умеренной дисметрии при выполнении координаторных проб.

При отсутствии адекватных профилактических и лечебных мероприятий начальные проявления хронической ишемии мозга переходят в дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), которая характеризуется цефалгическим, вестибулярным, чувствительным синдромом в сочетании с типичными нейровизуализационными изменениями. У пациентов с МПЗ чаще выявляют очаговые изменения в субкортикальных отделах лобных и темных долей, что отчасти связано с наибольшим риском тромбообразования в конечных ветвях средней мозговой артерии.

Особенностями острого нарушения мозгового кровообращения при МПЗ были его постепенное начало и

ундулирующее течение, а также наличие предвестников: онемение и неловкость в руке, которые возникали за несколько дней или недель до развития инсульта. Как правило, эти симптомы проходили в течение нескольких минут или часов, однако затем вновь возникала и нарастала слабость в руке и/или ноге. Подобные клинические проявления, на наш взгляд, объясняются постепенным увеличением тромба в артериях мозга, попыткой противосвертывающей системы крови лизировать тромб и развитием инсульта при неэффективности фибринолиза. Необходимо отметить, что у части больных при МР-артериографии в остром периоде инсульта имелись признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока (очевидно при сохранном фибринолитическом потенциале). Причиной инфаркта был тромбоз *in situ*, а объем поражения головного мозга зависел от скорости включения противосвертывающих систем крови.

Заключение

Головная боль (в подавляющем большинстве случаев – вторичного генеза) – одно из самых распространенных клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения при МПЗ. Головная боль нередко оказывается первым симптомом этого заболевания. Начальные проявления нарушения мозгового кровообращения при отсутствии профилактических мероприятий переходят в дисциркуляторную энцефалопатию с развитием очаговых изменений вещества головного мозга (по данным МРТ). Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с МПЗ часто развивается постепенно. Клиническая картина флюктуирующая, что обуславливает трудности диагностики.

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1:22–8.
2. University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed July 31, 2014.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics. – 2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:29–322.
4. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С.Корсакова* 1985;9.
5. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia *J Clin Oncol* 2005;23(33):8520–30.
6. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008;22(1):3–13.
7. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson S, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: A population-based study. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2288–95.
8. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol* 2000;79(6):312–8.
9. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* 2009;94(5):733–7.
10. Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(2):41–5.
11. Суслина З.А. *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005.
12. Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurological manifestation of hematological disorders. *Neurol Clin* 2002;20:265–81.
13. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;17(8):528–44.
14. Танашиян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник*.

- Журнал им. В.М. Бехтерева. 2007;39(1):12-6.
15. Edmeads J. Headache in the elderly. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. The headaches, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:947-51.
 16. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995;46:490-511.
 17. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume samples needed? *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36:151-4.
 18. Newton LK. Neurologic complications of polycythemia and their impact on therapy. *Oncology* 1990;4:59-64.
 19. Frewin R, Dowson A. Headache in essential thrombocythaemia. *Int Journal Clin Practice* 2012;66(10):976-83.

Clinical features of cerebrovascular disease in patients with *ph*-negative myeloproliferative disorders

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, I.N. Subortseva, A.K. Melikyan

Aim. To study clinical features of cerebrovascular disease in patients with *ph*-negative myeloproliferative disorders.

Material and methods. We recruited 37 patients with essential thrombocytemia, 38 patients with with polycythemia vera and 22 patients with primary myelofibrosis. Mean age

was 56 years (from 20 to 58). All patients underwent brain MRI, MR-angiography, ultrasound scanning of brachiocephalic arteries.

Results. Headache was one of the most prominent clinical symptoms and frequently preceded the hematological diagnosis. In the majority of patients, headache was accompanied by focal vascular lesions on the MRI. Acute cerebral events occurring as a result of thrombotic occlusion of carotid arteries tended to exhibit a fluctuating clinical course. The young age of patients underlines the need in hematological tests in patients with cryptogenic stroke.

Conclusion. The study showed that headache may be one of the initial neurological symptoms of the myeloproliferative disorders and precede the development of advanced stages of cerebrovascular disease.

Keywords. *Cerebrovascular diseases, stroke, heamorheological microocclusion, myeloproliferative diseases, vascular wall, headache.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 54-57.

Оценка эффективности комбинированных методов лечения артрозов крупных суставов

A.B. Королев, Д.В. Газзаев, X.M. Кургинян

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" МЗ РФ

Цель. Изучение эффективности внутрисуставных и внутримышечных инъекций хондропротекторов в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с артрозом крупных суставов.

Материал и методы. В исследование были включены 56 больных, в том числе 50 — с артрозом коленного и тазобедренного суставов и 6 — с плечелопаточным периартритом, артрозом плечевого сустава. В зависимости от степени рентгенологических изменений пораженных суставов пациенты были распределены на две группы. Пациентам первой группы назначали инъекции хондроитина сульфата внутримышечно, а пациентам второй группы внутрисуставно вводили дерматансульфат. Все пациенты получали также целекоксиб. При наличии нейропатического компонента боли пациентам обеих групп назначали антиконвульсант прегабалин.

Результаты. Первую группу составили 24 пациента с артрозом 1 степени и 4 больных — 2 степени, вторую группу — 24 пациента с артрозом 2 степени и 4 больных — 1 степени. По возрасту и полу две группы достоверно не отличались. В результате лечения болевой синдром значительно уменьшился в обеих группах. У пациентов с нейропатиче-

ской болью, принимавших прегабалин, наблюдалось уменьшение количества баллов по опросникам DN 4 и Pain Detect. Переносимость лечения была хорошей

Заключение. Парентеральное применение хондропротекторов в сочетании с целекоксибом, а также прегабалином при наличии нейропатического компонента боли позволяет добиться быстрого уменьшения болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом крупных суставов, не ответивших на лечение одними нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова. *Остеоартроз, хондропротекторы, антиконвульсанты, нестероидные противовоспалительные препараты.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 57-59.

Артроз крупных суставов — одно из самых распространенных заболеваний опорнодвигательного аппарата, которым страдает 7-11% жителей земного шара [1]. Доля пациентов с артрозом крупных суставов составляет более трети среди амбулаторных больных ортопедического профиля. Артроз крупных суставов представляет собой хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичным дистрофическим поражением суставного хряща с последующим развитием реактивного дегенера-

Адрес: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3