

Клинический случай хорей с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии



Шпилюкова Ю.А.¹, Сметанина О.В.¹, Колпина А.А.², Иллариошкин С.Н.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ООО «Клиники Чайка», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 8, стр. 1

Истинная полицитемия (ИП) — клональное миелопролиферативное заболевание, часто сопровождающееся неврологическими симптомами. Редкими проявлениями ИП могут быть двигательные расстройства (в первую очередь хорей) и когнитивные нарушения (КН), которые являются полностью или частично обратимыми при назначении правильного лечения. Мы представляем случай хорей с КН у мужчины 69 лет с подтвержденной мутацией с1849G>T (V617F) в гене JAK2 и отсутствием сосудистой патологии по данным нейровизуализации. У пациента отмечается четкая взаимосвязь регресса двигательных расстройств с проведением лечебных кровопусканий и началом приема гидроксимочевины, что позволяет сделать вывод о вторичной форме хорей. Когнитивные симптомы после начала лечения и в течение года наблюдения оставались на прежнем уровне и не прогрессировали. Учитывая возраст больного, нельзя также исключить сопутствующее нейродегенеративное заболевание. Таким образом, у пожилых пациентов с впервые развившейся хореей и КН важно рассматривать ИП как возможную причину данных нарушений, поскольку ранняя диагностика этого состояния позволяет вовремя начать эффективное лечение и предотвратить развитие осложнений.

Ключевые слова: истинная полицитемия; хорей; когнитивные нарушения; диагностика.

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова; jshpilyukova@gmail.com

Для ссылки: Шпилюкова ЮА, Сметанина ОВ, Колпина АА, Иллариошкин СН. Клинический случай хорей с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):101–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-101-108

A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera

Shpilyukova Yu.A.¹, Smetanina O.V.¹, Kolpina A.A.², Illarioshkin S.N.¹

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²“Chaika Clinics” LLC, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²8, Presnenskaya Emb., Build. 1, Moscow 123112, Russia

Polycythemia vera (PV) is a clonal myeloproliferative disorder that is often associated with neurological symptoms. Rare manifestations of PV may include movement disorders (mainly chorea) and cognitive impairment (CI), which are fully or partially reversible with appropriate treatment. We present a case of chorea with CI in a 69-year-old man with a confirmed c1849G>T (V617F) mutation in the JAK2 gene with no vascular pathology on neuroimaging. In this patient, there is a clear correlation between the regression of the movement disorders with therapeutic phlebotomy and the start of treatment with hydroxyurea, which allows the conclusion that chorea has the secondary form. The cognitive symptoms remained at the same level after the start of treatment and during the one-year follow-up and did not develop further. In view of the patient's age, a concomitant neurodegenerative disease cannot be ruled out. In elderly patients with new-onset chorea and CI, it is therefore important to consider PV as a possible cause of these disorders, as early diagnosis of this condition allows timely initiation of effective treatment and prevention of the development of complications.

Keywords: polycythemia vera; chorea; cognitive impairment; diagnosis.

Contact: Yulia Alexandrovna Shpilyukova; jshpilyukova@gmail.com

For reference: Shpilyukova YuA, Smetanina OV, Kolpina AA, Illarioshkin SN. A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):101–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-101-108

Хорей — гиперкинетическое двигательное расстройство, характеризующееся быстрыми, неритмичными, толчкообразными и некоординированными насильственными движениями, возникающими беспорядочно в разных частях тела [1–3]. Причиной хорей могут быть как генетические, так и приобретенные заболевания [3, 4]. Многие приобретенные виды хорей поддаются лечению, поэтому важным

этапом диагностики является исключение потенциально обратимых заболеваний (так называемых “don’t-miss” disorders).

Причины приобретенной хорей разнообразны и могут быть сгруппированы в шесть категорий: 1) структурные; 2) метаболические/эндокринные; 3) инфекционные; 4) медикаментозные; 5) аутоиммунные/паранеопластические; 6) другие (табл. 1).

Хорея может быть начальным проявлением некоторых соматических заболеваний, таких как СКВ, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет и истинная полицитемия (ИП). Среди них ИП следует рассматривать как возможную причину хореи у лиц пожилого возраста.

ИП – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения с увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови, независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции; почти все больные являются носителями мутации V617F гена *JAK2* или другой функционально сходной мутации [5, 6]. К неврологическим проявлениям ИП чаще всего относят развитие острых и хронических цереброваскулярных осложнений [7]. По данным литературы, в клинической картине хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне ИП доминируют цефалгический синдром, а также вестибулярные наруше-

ния [7]. Реже на фоне ИП могут наблюдаться двигательные расстройства (чаще всего хорея или гемибаллизм) [8]. Неврологические симптомы могут быть начальными проявлениями ИП либо служить признаком прогрессирования гематологического заболевания [8]. В литературе описаны немногочисленные случаи развития хореи на фоне ИП (преимущественно у лиц пожилого возраста) [9–24]. Двигательные проявления в данных случаях были описаны как генерализованные, беспорядочные, непроизвольные движения с преимущественным вовлечением верхних конечностей и орофациальной мускулатуры, в некоторых случаях описано развитие левосторонней гемихореи. В подавляющем большинстве наблюдений (за исключением случая, описанного S. Bhattacharjee [17]) на фоне лечения гематологического заболевания отмечалась положительная динамика в виде регресса двигательных расстройств, что позволяло авторам сделать вывод о вторичной этиологии хореи. Однако в ряде описанных случаев лечение включало комбинированную терапию (в том числе нейролептиками), что могло повлиять на интерпретацию полученных результатов. Данных о частоте сочетания хореи и ИП нет, так как крупных эпидемиологических исследований не проводилось, а информация по данной теме представлена лишь отдельными описаниями клинических случаев. Сводная информация по найденным статьям в базе данных PubMed представлена в табл. 2. Поисковый запрос проводился среди полнотекстовых публикаций по словам «*polycythemia*», «*JAK2*», «*chorea*», «*hemichorea*». В русскоязычной базе данных eLibrary описанных случаев хореи на фоне ИП не найдено. В базе данных PubMed найдена ссылка на описание случая хореи в сочетании с гангреной пальцев на фоне полицитемии в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» от 1962 г., однако доступ к полнотекстовому документу получить не удалось [25].

В литературе также описаны единичные случаи обратимого нарушения когнитивных функций на фоне ИП в сочетании с хореей или без нее. В базе данных PubMed представлены описания двух случаев остро развившейся хореи в сочетании с лобными поведенческими расстройствами, такими как расторможенность, отвлекаемость, неуместные комментарии и поведение [10, 11], случаи изолированной когнитивной дисфункции вследствие гемодинамического инфаркта [26] и субкортикальной атеросклеротической энцефалопатии [27] на фоне ИП, а также случай спутанности сознания, психомоторного замедления и абулии без признаков инсульта, но с легкой корковой и подкорковой атрофией по данным нейровизуализации [28]. Во всех описанных выше случаях представлены пациенты пожилого возраста, у которых когнитивные функции улучшились после начала лечения ИП.

В нашей статье представлено описание случая хореи с когнитивными нарушениями у мужчины 69 лет с подтвержденной мутацией c1849G>T (V617F) в гене *JAK2*. После начала лечения ИП у пациента отмечен отчетливый регресс двигательных расстройств. Когнитивные симптомы остались на прежнем уровне.

Пациент С., 69 лет, обратился на консультацию в Научный центр неврологии (НЦН) в связи с нарушением памяти. Из анамнеза известно, что впервые нарушения памяти появились год назад в виде забывания недавних событий,

Таблица 1. *Причины приобретенной хореи (адаптировано из [4])*

Table 1. *Causes of acquired chorea (adapted from [4])*

Категория	Примеры
Структурные патологии	Сосудистые причины: ишемический и геморрагический инсульт, сосудистые мальформации Опухоли Демиелинизирующие очаги
Метаболические/эндокринные заболевания	Некетоацидотическая гипергликемия Гипогликемия Гипокалиемиа Гипонатриемия/гипернатриемия Уремия Приобретенная (невильсоновская) гепатоцеребральная дегенерация Гипертиреоз Гипопаратиреоз/гиперпаратиреоз
Инфекции	Токсоплазмоз ВИЧ-энцефалопатия Прионные заболевания
Лекарственные препараты	Леводопа Кокаин (“crack-dancing”) Амфетамины Антиконвульсанты Препараты лития Антихолинергические препараты Отмена нейролептиков
Аутоиммунные/паранеопластические	Хорея Сиденгама Ревматические заболевания: СКВ, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия Аутоиммунные неврологические синдромы: anti-CRMP-5, anti-NMDA, anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo, anti-LGII, anti-CASPR2, anti-GAD65, anti-IgLON5
Другие	Истинная полицитемия Postprump-синдром

Примечание. СКВ – системная красная волчанка.

Таблица 2. *Случаи хорей на фоне ИП, найденные в базе данных PubMed*
 Table 2. *Cases of chorea associated with PV found in the PubMed database*

Источник	Возраст дебюта, годы	Пол	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Friedemann M. et al., 1965 [19]	65	Ж	За год до появления двигательных симптомов впервые отмечено повышение гемоглобина	Генерализованные хорейформные движения с преимущественным вовлечением верхних конечностей, мимических мышц и языка, дизартрия	Пневмоцефалография – норма	Лечебные кровопускания, антикоагулянты, хлордиазепоксид, компламин – положительная динамика
Sangster J.F., 1970 [23]	71	Ж	В анамнезе инсульт, артериальная гипертензия (прием гидрохлортиазида, метилдопы)	Выраженная генерализованная хорей с вовлечением лицевой мускулатуры, дизартрия	Рентген черепа – норма	Лечебные кровопускания – положительная динамика
Cohen A.M. et al., 1989 [23]	65	Ж	Потеря массы тела, артериальная гипертензия (прием атенолола), киста яичника	Генерализованные хорейформные движения в конечностях, фациобуккальная дискинезия, дизартрия	КТ – норма	Лечебные кровопускания – положительная динамика
Ahmad F. et al., 2009 [24]	60	М	Головная боль, сопровождающаяся нечеткостью зрения	Хорейформные движения конечностей, мимической мускулатуры и языка	КТ – норма	Лечебные кровопускания, галоперидол – положительная динамика
Kumar H. et al., 2009 [20]	82	Ж	Артериальная гипертензия, курение. Лекарственный анамнез: гидрохлортиазид, ирбесартан, парацетамол + кодеин	Генерализованные хорейформные движения верхних конечностей, мимической мускулатуры, языка	МРТ – без особенностей	Гидроксимочевина – положительная динамика
Huang H.C. et al., 2011 [22]	70	Ж	Нет информации	Хорейформные движения орофациолингвальной области, конечностей	МРТ головного мозга – норма. ОФЭКТ с лигандом TRODAT-1 – снижение захвата лиганда в базальных ядрах с двух сторон, S>D. ФДГ-ПЭТ – значительное снижение захвата ФДГ в области правой дорсолатеральной префронтальной коры и в области коры левого островка	Лечебные кровопускания – положительная динамика
Severs M. et al., 2012 [11]	73	Ж	Остеопороз (прием алендроновой кислоты, карбоната кальция, колекальциферола), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, ревматическая полимиалгия (прием преднизолона)	Грубые непроизвольные движения и автоматизмы рта, языка, хорейформные движения верхних конечностей	МРТ – умеренные признаки хронической ишемии головного мозга	Лечебные кровопускания – после 4-й процедуры хорейформные движения полностью исчезли, двигательное беспокойство значительно уменьшилось
Lew J. et al., 2013 [18]	87	Ж	Сопутствующие заболевания не отмечаются	Левосторонняя гемихорей, дизартрия	МРТ – без особенностей	Лечебные кровопускания, гидроксимочевина, ацетилсалициловая кислота – положительная динамика

Источник	Возраст дебюта, годы	Пол	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Liu G. et al., 2014 [13]	70	Ж	Сопутствующие заболевания не отмечаются	Левосторонняя гемихорея с вовлечением мимической мускулатуры, мышц языка, дизартрия и дисфагия	МРТ – умеренные признаки хронической ишемии головного мозга	Галоперидол – положительная динамика с последующим возобновлением симптоматики. Гидроксимочевина, клопидогрел – положительная динамика
Barow E. et al., 2017 [9]	73	М	Нет информации	Левосторонняя гемихорея с вовлечением лицевой мускулатуры	МРТ – подострый ишемический инсульт в правой теменной доле	Карбамазепин, вальпроевая кислота, тиаприд, оланзапин, бупропион, прамипексол – без эффекта. Лечебные кровопускания, гидроксимочевина, ацетилсалициловая кислота, тетрабенезин – положительная динамика
Garcia-Cabo C. et al., 2018 [10]	96	М	Гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий (прием апиксабана), хроническая ишемия нижних конечностей. В анамнезе – ИП в течение длительного времени, за месяц до дебюта двигательных симптомов – отмена гидроксимочевины	Левосторонняя гемихорея с вовлечением лицевой мускулатуры	КТ – норма. МРТ не проводилась из-за наличия противопоказаний	Галоперидол, клоназепам – без эффекта. Возобновление приема гидроксимочевины – положительная динамика
Rodrigues V. et al., 2019 [15]	75	Ж	Реактивная депрессия, гипертоническая болезнь, миелодиспластический синдром	Хореiformные движения с вовлечением мышц лица, рта и конечностей (более выраженные в правой нижней конечности)	МРТ – признаки микроангиопатии	Гидроксимочевина – положительная динамика
Bhattacharjee S., 2019 [17]	80	Ж	Головная боль, прием гипотензивных препаратов	Хореiformные движения с вовлечением орофациальной области и верхних конечностей	МРТ – структурной патологии не выявлено	Лечебные кровопускания, ацетилсалициловая кислота – без эффекта
Koya Kutty S. et al., 2020 [16]	79	Ж	Непреднамеренная потеря массы тела в течение 6 мес. В анамнезе ИП в течение длительного времени – на фоне приема гидроксимочевины отмечается отрицательная динамика гематологических показателей	Генерализованная хорея с преимущественным поражением оромандибулярной области и верхних конечностей	МРТ – легкое супратенториальное поражение мелких сосудов и неспецифическая симметричная гиперинтенсивность в режимах T2 и FLAIR в стволе головного мозга	Тетрабенезин – с положительным эффектом. Рекомендована повторная оценка гематологических показателей для определения тактики лечения
Bette S., Moore H., 2020 [12]	86	М	Непреднамеренная потеря массы тела в течение 1 мес. Левосторонний переходящий амавроз, невринома левого слухового нерва (удаление с помощью радиохирургической операции), спондилодез C _{II-VII} (левосторонний гемипарез)	Умеренно выраженная генерализованная хорея с доминирующим вовлечением мимической мускулатуры, мышц языка	МРТ – без особенностей? за исключением послеоперационных изменений после удаления невриномы левого слухового нерва	Гидроксимочевина, тетрабенезин, ацетилсалициловая кислота – положительная динамика

Источник	Возраст дебюта, годы	Пол	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Raza H.K. et al., 2021 [14]	78	Ж	Нет информации	Хореоформные движения с вовлечением мышц языка и конечностей	МРТ – перивентрикулярные очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 FLAIR	Тиаприда гидрохлорид, гидроксимочевина – положительная динамика

Примечание. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ФДГ-ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой.

имен, названий терминов и цифр, связанных с работой (по профессии химик). Спустя несколько месяцев появились эпизоды дезориентации. Через некоторое время появились непроизвольные движения в кистях рук, плечах, голове, зажмуривание, гримасы, непроизвольные звуки. Также появились нечеткость речи, прикусывание языка, повышенное слюноотделение, иногда немотивированный смех. Из анамнеза жизни известно, что в детском возрасте пациент перенес ревматическую хорею. В семейном анамнезе без особенностей. Сопутствующие заболевания: мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, подагра. Постоянно принимает ривароксабан, пропafenон, аллопуринол, ацетилсалициловую кислоту, лозартан, розувастатин.

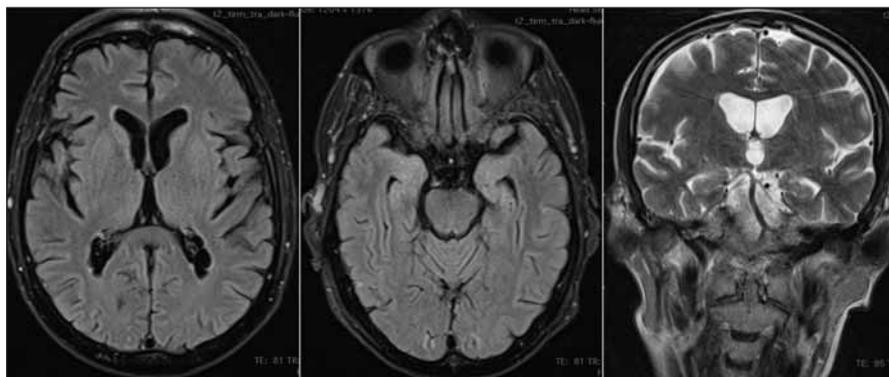
При обследовании неврологом спустя 4 мес от дебюта симптомов пациент был ориентирован в месте и собственной личности, однако ошибся в дате на 3 дня. Тестирование по шкале Монреальского когнитивного теста (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) – 24/30 баллов: отмечалось нарушение памяти (отсроченное воспроизведение двух из пяти слов), снижение беглости речи (9 слов за минуту). В неврологическом статусе отмечены парез зрения вверх, легкая дизартрия и выраженный генерализованный хореоформный гиперкинез. В остальном неврологический статус без особенностей. Таким образом, пациенту диагностировано гиперкинетическое расстройство с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Проводилась дифференциальная диагностика между вторичными причинами хорей и болезнью Гентингтона с поздним началом.

Назначено дообследование для исключения основных метаболических причин хорей, таких как гипергликемия, электролитные нарушения, дефицит витамина В₁₂, почечная недостаточность. В общем анализе крови обращали на себя внимание полицитемия, лейкоцитоз и тромбоцитоз. Биохимический анализ крови, электролиты крови, витамин В₁₂ и фолиевая кислота – норма. С целью исключения болезни Вильсона–Коновалова назначен анализ крови на уровень церулоплазмينا – норма. Также назначено генетическое тестирование для исключения болезни Гентингтона с поздним началом. Число

CAG-повторов в гене HTT составило 12/21 (норма – до 35); таким образом, диагноз не подтвержден. При МРТ головного мозга выявлено небольшое расширение боковых желудочков. Новообразований, очаговых изменений, патологических изменений базальных ядер не выявлено (см. рисунок).

В связи с выявленными изменениями в общем анализе крови заподозрена ИП, пациент направлен на генетическое исследование, при котором выявлена мутация с1849G>T (V617F) в гене JAK2. Пациент консультирован гематологом, диагноз ИП подтвержден. Через 7 мес от дебюта симптомов выполнены лечебные кровопускания, затем начата терапия гидроксимочевиной.

При осмотре через 8 мес после дебюта заболевания выраженность гиперкинезов по сравнению с предыдущим осмотром заметно снизилась. Однако сохранялись жалобы на нарушение памяти. Назначены дополнительные исследования для исключения приобретенных причин хорей – эндокринных нарушений (гипотиреоз, гипопаратиреоз), инфекционных заболеваний: уровни гормонов ТТГ, свободного Т₄, кальция, паратгормона оказались в норме; скрининг на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С – отрицательный. Для исключения паранеопластического синдрома назначена панель антинейрональных антител (лайн-блот: Ни, Yo-1, CV2, Ma2, Ri, амфифизин) – антитела не выявлены. Учитывая перенесенную



МРТ головного мозга пациента 69 лет с хореей на фоне ИП. Обращают на себя внимание отсутствие очаговых (в том числе сосудистых) изменений, небольшое расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств лобно-теменно-височной области

MRI of the brain of a 69-year-old patient with chorea due to PV. Of note is the absence of focal (including vascular) changes, mild enlargement of the ventricular system and subarachnoid spaces of the fronto-parietal-temporal region

в детстве ревматическую хорею, был проведен анализ на антитела к стрептолизину О (АСЛ-О) — нормальный результат. Для исключения заболевания соединительной ткани исследованы антинуклеарные антитела (ANA, IgG суммарный, качественный тест) — результат положительный; при дообследовании методом иммуноблоттинга (антитела к Sm, RNP/Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENP-B, dsDNA, Histone, Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1) — специфических антител не выявлено.

Учитывая положительный анализ на антинуклеарные антитела (IgG, качественный анализ) и тот факт, что отрицательные результаты иммуноблота не позволяют исключить заболевание соединительной ткани, было проведено дообследование: антитела к фосфолипидам (IgG+IgM суммарные) — норма, антитела к кардиолипину (IgG+IgM+IgA суммарные) — норма, антитела к бета-2-гликопротеиду (IgG+IgM+IgA суммарные) — 41 (норма до 20), антитела к двуспиральной ДНК (IgG, ИФА) — >25 (норма до 10, сомнительный результат 10–15, положительно >15). Антитела к двуспиральной ДНК наиболее специфичны для СКВ. У пациента не отмечалось ни одного клинического критерия, необходимого для диагностики СКВ согласно критериям EULAR/ACR (2019), так как к нейропсихиатрическим симптомам, включенным в диагностические критерии, относятся лишь судороги, делирий и психоз. Тем не менее такие проявления СКВ, как двигательные расстройства, в том числе хорея, и деменция, хорошо известны. В связи с этим было назначено развернутое дообследование. В частности, с целью количественного определения титра антинуклеарных антител, а также уточнения типа свечения назначены антинуклеарные антитела методом непрямой иммунофлюоресценции на препаратах HEp-2-клеток: получен результат 1:160 (норма <1:160) и выявлен центромерный, цитоплазматический тип свечения. Центромерное свечение характерно для наличия антител к центромерам хромосом (CENP A/B) и может ассоциироваться с такими заболеваниями, как системная склеродермия, CREST-синдром и СКВ, тогда как цитоплазматический тип свечения характерен для широкого спектра антител, в том числе не ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани. Учитывая выявленное ранее повышение концентрации антител к двуспиральной ДНК (методом ИФА), с целью исключения ложноположительного результата был назначен подтверждающий тест альтернативным методом — исследование антител к двуспиральной ДНК методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием субстрата *Crithidia luciliae* (*Crithidia luciliae* Indirect Fluorescent Test, CLIFT), получен отрицательный результат. Дополнительно назначено исследование уровня антител к экстралируемому ядерному антигену Sm, IgG (Anti-Sm autoantibodies, IgG), которые являются еще одним специфичным маркером СКВ — результат отрицательный; проведена также оценка уровня компонентов комплемента C3, C4, снижение которого является одним из иммунологических критериев диагностики СКВ, результат в пределах нормы.

С целью скрининга на протейнурию, которая является одним из клинических критериев СКВ, назначено исследование альбумин-креатининового соотношения (разовая порция мочи), результат нормальный. Выполнена КТ легких: клинически значимые изменения не выявлены, данных, свидетельствующих о наличии заболевания соединительной ткани, саркоидоза, не получено. Таким образом, учитывая невысокий титр анти-

нуклеарных антител, отрицательные результаты подтверждающих иммунологических тестов и отсутствие необходимых клинических признаков, в настоящий момент диагноз СКВ может быть исключен.

Таким образом, у пациента исключены наследственные (болезнь Гентингтона с поздним началом, болезнь Вильсона—Коновалова, нейроакантоцитоз — ввиду отсутствия акантоцитов в мазке крови и уменьшения тяжести симптомов с течением времени) и приобретенные причины хореи, такие как ВИЧ, метаболические, эндокринные нарушения, паранеопластический синдром, заболевания соединительной ткани. Приема лекарственных препаратов, способных вызвать хорею, в анамнезе не было. Учитывая улучшение на фоне терапии гидроксимочевинной, диагностирована симптоматическая хорея, ассоциированная с ИП. Так как данный вид хореи имеет тенденцию уменьшаться на фоне лечения основного заболевания (что мы и наблюдали у нашего пациента), было рекомендовано наблюдение гематолога, продолжение терапии.

Спустя год после дебюта первых симптомов в связи с сохранением жалоб на нарушения памяти пациент консультирован на специализированном приеме в НЦН. При осмотре в неврологическом статусе отмечались легкая дизартрия, легкое двигательное беспокойство и легкий поструральный тремор рук. В остальном неврологический статус без особенностей. При когнитивном тестировании суммарная оценка по Адденбрукской шкале (*Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE-R*) составила 91/100 баллов, что формально соответствует норме. При оценке субшкал ACE-R получены следующие результаты: внимание и ориентация — 18/18, память — 21/26, речевая активность — 12/14, речь — 26/26, зрительно-пространственные функции — 14/16. Некоторое снижение речевой активности представлено снижением литеральной беглости (12 слов за минуту), снижение памяти — трудностями отсроченного воспроизведения (при этом сохранно воспроизведение при использовании подсказки выбора). Краткая шкала оценки психического статуса — 29/30 баллов, что также соответствует нормальным значениям. Несмотря на формально нормальные значения скрининговых шкал, в заключении нейропсихолога отмечены снижение произвольного внимания, умеренное модально-неспецифическое нарушение памяти, элементы фрагментарного восприятия, снижение показателей зрительно-пространственной памяти, трудности по динамическому типу в двигательной сфере на фоне повышенной тревожности.

Таким образом, учитывая практически полный регресс двигательных нарушений на фоне терапии гидроксимочевинной, наиболее вероятно, что у данного пациента наблюдалась хорея, ассоциированная с ИП. Однако нельзя исключить, что сопутствующее легкое когнитивное расстройство преимущественно дисрегуляторного характера служит проявлением дебюта сопутствующего нейродегенеративного заболевания, особенно с учетом отсутствия сосудистых изменений, которые могли бы объяснить данные симптомы. Пациенту рекомендовано исследование маркеров болезни Альцгеймера и наблюдение за состоянием в динамике.

Обсуждение

Наиболее частым предполагаемым механизмом двигательных расстройств при ИП считается повышенная вязкость крови в сосудах, кровоснабжающих базальные ядра [8, 12]. Также была предположена взаимосвязь разви-

тия хорей с измененным метаболизмом дофамина в тромбоцитах или гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов на фоне дефицита эстрогена у женщин в постменопаузе, поскольку в описанных в литературе случаях преобладают лица женского пола [8]. Другой возможный механизм, впервые предложенный S. Bette и H. Moore [12], связан непосредственно с мутацией *JAK2*. Предполагается, что мутация V617F в гене *JAK2* приводит к повышению его экспрессии в стриатуме, что вызывает провоспалительное состояние, приводя к нейровоспалению и астроглиозу в полосатом теле [12]. Теоретически это может приводить к нарушению передачи сигналов между нейронами и являться причиной хорей [12]. Интересным фактом из анамнеза нашего пациента является перенесенная в детстве ревматическая хорея, что не позволяет исключить возможную связь данных состояний. Эта гипотеза требует дальнейших исследований.

Лечение ИП включает профилактику тромботических осложнений, физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов и циторедуктивную терапию под наблюдением врача-гематолога [6]. Специфическое лечение ИП приводит к регрессу двигательных нарушений, как это было продемонстрировано в подавляющем большинстве описанных в литературе случаев (см. табл. 2) и у нашего пациента. Однако в случае, описанном S. Bhattacharjee [17], у пациента сохранялись хорейформные движения, несмотря на уменьшение вязкости крови после специфического лечения, а в случае, представленном J. Lew и соавт. [18], хорея наблюдалась у пациента с нормальным гематокритом, но с мутацией V617F в гене *JAK2*. Данные наблюдения, вероятно, подтверждают теорию о том, что механизм хорей

при ИП связан не только с повышенной вязкостью крови.

M. Severs и соавт. [11] предположили, что патофизиология когнитивных нарушений в случае сочетания лобной симптоматики с двигательными расстройствами может быть такой же, как и в случаях с изолированной хореей, но с учетом вовлечения лобных долей. В описаниях G.M. Alkemade и соавт. [26] и M. Kowag и соавт. [27] когнитивная дисфункция связывалась с сосудистой патологией на фоне ИП (гемодинамический инфаркт, субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия). В нашем случае по данным нейровизуализации выявлены легкие атрофические изменения и отсутствуют признаки сосудистого поражения. Учитывая, что пожилой возраст является фактором риска не только ИП, но также нейродегенеративных заболеваний, нельзя исключить дебют сопутствующей патологии. Для дифференциации данных состояний целесообразно дальнейшее дообследование (проведение люмбальной пункции с исследованием маркеров болезни Альцгеймера). В связи с отсутствием данных литературы о хорее как варианте дебюта болезни Альцгеймера взаимосвязь данных состояний кажется маловероятной, однако данный факт требует дальнейших наблюдений.

Заключение

Описанный нами случай демонстрирует редкое неврологическое проявление ИП и подчеркивает необходимость лабораторного обследования пациентов с поздним началом хорей и когнитивными нарушениями для исключения потенциально обратимых состояний. Своевременно начатое лечение позволяет добиться хорошего прогноза и предотвратить осложнения основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиверстов ЮА, Ключников СА. Дифференциальная диагностика хорей. *Первые болезни*. 2015;(1):6-15. [Seliverstov YuA, Klyushnikov SA. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):6-15 (In Russ.)].
2. Левин ОС, Иллариошкин СН, Голубев ВЛ. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 496-525. [Levin OS, Illarioshkin SN, Golubev VL. *Ekstrapiramidnye sindromy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Extrapyramidal syndromes. Guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 496-525 (In Russ.)].
3. Иллариошкин СН, Ключников СА, Селиверстов ЮА. Болезнь Гентингтона: Монография. Москва: Издательство «Атмосфера»; 2018. С. 232-97. [Illarioshkin SN, Klyushnikov SA, Seliverstov YuA. *Bolezn' Gentingtona: Monografiya* [Huntington's Disease: A Monograph]. Moscow: Atmosphere Publishing House; 2018. P. 232-97 (In Russ.)].
4. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Aug;25(4):1001-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000763
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1599-613. doi: 10.1002/ajh.26008. Epub 2020 Oct 23.
6. Меликян АЛ, Ковригина АМ, Суборцева ИН и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):262-98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298 [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (Edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(2):262-98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298 (In Russ.)].
7. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Суборцева ИН и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2019;61(3):146-50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(3):146-50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150 (In Russ.)].
8. Marvi MM, Lew MF. Polycythemia and chorea. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:271-6. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00019-7
9. Barow E, Hoppe J, Mainka T, et al. Hematologic Follow-up as Clue to Polycythemia Vera due to JAK2 Mutation Presenting as Late Onset Chorea. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Oct 11;5(1):83-5. doi: 10.1002/mdc3.12548
10. Garcia-Cabo C, Fernandez-Dominguez J, Mateos V. Sudden hemichorea and frontal lobe syndrome: a rare presentation of unbalanced polycythaemia vera. *BMJ Case Rep*. 2018 May 14;2018:bcr2017223867. doi: 10.1136/bcr-2017-223867
11. Severs M, Boelens HM, Diraoui SB, Schuur J. Chorea and a frontal lobe syndrome: a rare neurological presentation of polycythemia vera; a case report. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Mar;60(3):589-90. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03850.x
12. Bette S, Moore H. Generalized Chorea and JAK2V617F Mutation-Positive Myeloproliferative Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Apr 13;7(4):462-3. doi: 10.1002/mdc3.12935

13. Liu G, Chang J, Liu Z, et al. Chorea disclosing a polycythemia vera. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Apr 5;10:563-5. doi: 10.2147/NDT.S60694
14. Raza HK, Chansaysouphanthong T, Singh S, et al. Polycythemia vera complicated by chorea: A case report and the review of Chinese and international literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Oct;177(8):1025-30. doi: 10.1016/j.neurol.2020.11.013. Epub 2021 Mar 26.
15. Rodrigues V, Lopes C, Marcolino A, Pinto M. Chorea, Pruritus and Polycythemia: Looking for Clues. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Feb 6;6(2):001039. doi: 10.12890/2019_001039
16. Koya Kutty S, Di Lazzaro G, Magrinelli F, et al. Late-Onset Chorea in JAK2-Associated Essential Thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Nov 24;8(1):145-8. doi: 10.1002/mdc3.13105
17. Bhattacharjee S. Irreversible chorea as the initial presentation of polycythemia rubra vera in an elderly woman. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019 Jan;24(1):61-2. doi: 10.17712/nsj.2019.1.20180301
18. Lew J, Frucht SJ, Kremyanskaya M, et al. Hemichorea in a patient with JAK2V617F blood cells. *Blood*. 2013 Feb 14;121(7):1239-40. doi: 10.1182/blood-2012-12-468751
19. Friedemann M, Mumenthaler M, Kummer H. Chorea bei Polycythaemia vera [Chorea in polycythemia vera]. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1965 Sep 7;187(6):585-94. doi: 10.1007/BF00243817 (In Germ.).
20. Kumar H, Masiowski P, Jog M. Chorea in the elderly with mutation positive polycythemia vera: a case report. *Can J Neurol Sci*. 2009 May;36(3):370-2. doi: 10.1017/s0317167100007149
21. Cohen AM, Gelvan A, Yarmolovsky A, Djaldetti M. Chorea in polycythemia vera: a rare presentation of hyperviscosity. *Blut*. 1989 Jan;58(1):47-8. doi: 10.1007/BF00320237
22. Huang HC, Wu YC, Shih LY, et al. Reversible abnormal functional neuroimaging presentations in polycythemia vera with chorea. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2054-7. doi: 10.1007/s00415-011-6069-y. Epub 2011 May 11.
23. Sangster JF. Polycythaemia vera and chorea. *Australas Ann Med*. 1970 Nov;19(4):354-7. doi: 10.1111/imj.1970.19.4.354
24. Ahmad F, Asimi R, Rasool S. Polycythemia and chorea. *Ann Saudi Med*. 2009 Jan-Feb;29(1):63-4. doi: 10.4103/0256-4947.51815
25. Bogolepov NK. [Chorea in combination with gangrene of the fingers in polycythemia]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1962;62:45-50 (In Russ.).
26. Alkemade GM, Willems JM. Polycythemia vera presenting as sudden-onset cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Dec;56(12):2362-3. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02021.x
27. Kowar M, Wilhelm K, Jacobs AH. Polycythämia vera in der differenzialdiagnostischen Abklärung kognitiver Defizite [Polycythemia vera as a cause for progressive cognitive impairment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Nov;145(22):1625-7. doi: 10.1055/a-1219-9564 (In Germ.).
28. Di Pollina L, Mulligan R, Juillerat Van der Linden A, et al. Cognitive impairment in polycythemia vera: partial reversibility upon lowering of the hematocrit. *Eur Neurol*. 2000;44(1):57-9. doi: 10.1159/000008194

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.07.2023/10.11.2023/13.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>
Сметанина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3141-0267>
Колпина А.А. <https://orcid.org/0009-0009-8324-2278>
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>