

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Сосудистые нарушения головного мозга, ассоциированные с Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями

*М.М. Танашян<sup>1</sup>, П.И. Кузнецова<sup>1</sup>, А.Л. Меликян<sup>2</sup>, А.А. Раскуражев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Волоколамское ш., д. 80, Москва, Российская Федерация, 125367

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Цереброваскулярные заболевания по-прежнему остаются одними из самых распространенных и социально значимых в мире. Среди многообразия причин, приводящих к дисциркуляции в головном мозге, важное место занимают нарушения гемореологии и гемостаза, встречающиеся также и у больных с Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ).

**Цель.** Определить особенности течения цереброваскулярных нарушений у больных с Ph-негативными МПЗ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 169 взрослых пациентов с неврологическими заболеваниями. Из них основную группу составили 104 пациента в возрасте 34–55 лет (медиана 48,5 года) с установленным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ диагнозом Ph-негативного МПЗ. В контрольную группу включено 65 пациентов в возрасте 51–58 лет (медиана 55,5 года) с цереброваскулярными заболеваниями без сопутствующих патологических нарушений в системе крови.

**Результаты.** Частота острого нарушения мозгового кровообращения при истинной полицитемии (ИП) составила 26,2 %, при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) — 20,5 %, при первичном миелофиброзе (ПМФ) — 8,7 %.

**Заключение.** Острое нарушение мозгового кровообращения на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы служит показанием для исключения Ph-негативных МПЗ. Для определения церебральных очаговых изменений у пациентов с Ph-негативными МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ) рекомендуется проводить МРТ головного мозга.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, миелопролиферативные заболевания, тромботические осложнения, гемореология, гемостаз, нарушение мозгового кровообращения.

**Получено:** 13 февраля 2019 г.

**Принято в печать:** 8 сентября 2019 г.

## MYELOID TUMORS

### Cerebrovascular Disorders Associated with Ph-Negative Myeloproliferative Diseases

*MM Tanashyan<sup>1</sup>, PI Kuznetsova<sup>1</sup>, AL Melikyan<sup>2</sup>, AA Raskurazhev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, 80 Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation, 125367

<sup>2</sup>National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### ABSTRACT

**Background.** Cerebrovascular disorders continue to be among the most common and socially significant worldwide. Among multiple reasons for circulatory disturbances special importance is attached to hemorheology and hemostasis disorders occurring also in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases (MPD).

**Aim.** To investigate typical characteristics of the course of cerebrovascular disorders in patients with Ph-negative MPD.

**Materials & Methods.** The trial included 169 adult patients with neurological diseases. Among them the main group consisted of 104 patients aged 34 to 55 years (median 48.5 years) with Ph-negative MPD diagnosed at the National Research Center for Hematology. The control group consisted of 65 patients aged 51 to 58 years (median 55.5 years) with cerebrovascular diseases without concomitant hematological pathology.

**Results.** The incidence of acute ischemic strokes was 26.2 % in polycythemia vera (PV), 20.5 % in essential thrombocythemia (ET), and 8.7 % in primary myelofibrosis (PMF).

**Conclusion.** An acute ischemic stroke with a concurrent thrombotic occlusion of one of the major head arteries is a criterion for ruling out Ph-negative MPD. To identify cerebral lesions in patients with Ph-negative MPD (PV, ET, PMF) MRI of the brain is recommended.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, myeloproliferative diseases, thrombotic complications, hemorheology, hemostasis, ischemic stroke.

**Received:** February 13, 2019

**Accepted:** September 8, 2019

Для переписки: Полина Игоревна Кузнецова, канд. мед. наук, Волоколамское ш., д. 80, Москва, Российская Федерация, 125367; тел.: +7(495)490-24-05, +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Для цитирования: Танашян М.М., Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Раскуражев А.А. Сосудистые нарушения головного мозга, ассоциированные с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):398–405. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-398-405

For correspondence: Polina Igorevna Kuznetsova, MD, PhD, 80 Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation, 125367; Tel.: +7(495)490-24-05, +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com

For citation: Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Melikyan AL, Raskurazhev AA. Cerebrovascular Disorders Associated with Ph-Negative Myeloproliferative Diseases. Clinical oncohematology. 2019;12(4):398–405 (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-398-405

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современной концепции гетерогенности ишемических инсультов, разработанной в ФГБНУ «Научный центр неврологии», основные подтипы нарушения мозгового кровообращения (НМК) встречаются со следующей частотой: атеротромботический — 34 % (артериоартериальные эмболии — 13 %, тромбозы мозговых сосудов — 21 %), кардиоэмболический — 22 %, гемодинамический — 15 %, лакунарный — 22 %, по типу гемореологической микроокклюзии — 7 % [1, 2]. При этом необходимо отметить, что гемореологическая/гемостазиологическая составляющая присутствует при всех патогенетических подтипах ишемических НМК, являясь важным компонентом всех механизмов развития инсульта [3].

До настоящего времени недостаточно данных о патогенезе, преимущественных подтипах острых НМК, течения и развитии цереброваскулярных патологических нарушений на фоне Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Rh-негативные МПЗ представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, и сопровождаются изменениями показателей крови. В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008, 2017) понятие Rh-негативных МПЗ включает несколько нозологических форм. К классическим наиболее распространенным Rh-негативным МПЗ относятся истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Все перечисленные заболевания характеризуются высоким риском развития тромбгеморрагических осложнений. Данная работа посвящена изучению цереброваскулярных заболеваний у пациентов с ИП, ЭТ и ПМФ [4–6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее число обследованных — 169 пациентов в возрасте 20–58 лет. Из них основную группу составили 104 пациента с установленным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ диагнозом одного из вариантов Rh-негативного МПЗ (ИП, ЭТ, ПМФ), согласно критериям ВОЗ 2008, 2017 г. Среди них с ЭТ было 39 (37,5 %) пациентов, с ИП — 42 (40,5 %), с ПМФ — 23 (22 %) (рис. 1).

Контрольную группу составили 65 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без сопутствующих гематологических патологических нарушений.

Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза МПЗ, возраст пациентов старше 18 лет, статус по шкале ECOG 0 баллов, информированное согласие на исследование. Критерии исключения пациентов с Rh-негативными МПЗ: сопутствующая кардиальная патология (нарушение ритма, изменения клапанов сердца), артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, прием пероральных контрацептивов (на момент исследования), отказ от участия в исследовании.

Критерии включения для группы контроля: наличие цереброваскулярного заболевания (на фоне сосудистого анамнеза), возраст пациентов до 58 лет, информированное согласие на исследование. Критерии исключения: возраст пациентов старше 58 лет, отказ от исследования.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

После подписания информированного согласия и ознакомления с информационным листком обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнеза, клиничко-неврологический осмотр, оценку по шкалам риска развития тромбозов при ЭТ [IPSET-thrombosis] и шкале стратификации риска тромботических осложнений для ИП и ПМФ [7–9], забор образцов крови

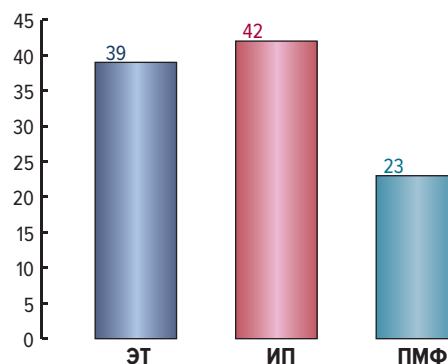


Рис. 1. Распределение пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями  
ИП — истинная полицитемия; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Fig. 1. Distribution of patients with Ph-negative myeloproliferative diseases  
ИП — polycythemia vera; ПМФ — primary myelofibrosis; ЭТ — essential thrombocythemia.

для лабораторных исследований, инструментальные методы исследования магистральных артерий головы (дуплексное сканирование с помощью ультразвукового прибора Toshiba Viamo), исследование вещества головного мозга, а также исследования сосудистого бассейна на интра- и экстракраниальном уровнях с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) аппаратом Magnetom Verio (SIEMENS, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл. Исследование реологических, фибринолитических и биохимических показателей крови, а также коагулограммы выполняли в лаборатории гемореологии и гемостаза с клинической лабораторной диагностикой. Изучали показатели коагулограммы. Агрегация тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре Biola Ltd (Россия) при воздействии аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (АТ-Адр). Агрегация эритроцитов изучалась с использованием лазерного агрегометра эритроцитов LORRCA (Нидерланды). Определяли амплитуду агрегации (Аmp), скорость образования эритроцитарных монетных столбиков (Тf) и трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации (AI), скорость полной дезагрегации ( $\gamma$  dis) — параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (Dlmax).

**Статистическая обработка** полученных данных проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общесоматический статус пациентов

Среди включенных в группу исследования пациентов с Rh-негативными МПЗ было 70 (67,3 %) женщин и 34 (32,7 %) мужчины. Средний возраст обследованных больных составил 48,2 года (медиана 48,5 года, диапазон 34–55 лет). Мужчины: медиана возраста 49 лет (диапазон 36–55 лет); женщины: медиана

возраста 48 лет (диапазон 34–53 лет). Распределение пациентов по полу представлено в табл. 1.

Группу контроля составили 65 пациентов, обратившихся в клинические отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» с диагнозом острое или хроническое НМК на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Среди включенных в группу контроля было 25 (38 %) женщин и 40 (62 %) мужчин. Средний возраст обследованных больных составил 57 лет (диапазон 51–58 лет). Мужчины: медиана возраста 55 лет (диапазон 52–58 лет); женщины: медиана возраста 56 лет (диапазон 51–57 лет).

Первичный патологический процесс у пациентов в основной группе исследования был представлен одним из вариантов МПЗ. Синдромология, характерная для разных вариантов МПЗ, выявлялась только у части пациентов и имела соответствующий симптомокомплекс, включавший, например, эритромелалгию, гепатомегалию, спленомегалию. Следует отметить, что у пациентов с ИП имели место симптомы плеторы. Стойкая гиперемия лица наблюдалась у 70 % пациентов. В группе контроля подобные синдромы не встречались, кроме интоксикационного, обусловленного сопутствующей инфекцией (табл. 2).

У пациентов в основной группе выраженной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий) не выявлено. Это объясняется намеренным включением в исследование пациентов без сосудистых нарушений в анамнезе. У 24 больных отмечались венозные тромбозы различной локализации (10 — в группе с ЭТ, 12 — с ИП, 2 — с ПМФ). Все пациенты получали циторедуктивную терапию. Антиагрегантное лечение назначено 92 % пациентов (70 % из них принимали ацетилсалициловую кислоту, 15 % — дипиридамола, 15 % — комбинацию дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты) (табл. 3).

У 14 пациентов имели место различные заболевания ЖКТ, в основном язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В подавляющем большинстве случаев конституция обследованных больных была нормостенической (средний индекс массы тела составил 20,5 кг/м<sup>2</sup>). У 2 пациентов выявлялись признаки нарушений углеводного обмена (в 1 случае — сахарный диабет 2-го типа, в другом — нарушение толерантности к глюкозе). У 3 больных отмечалась патология щитовидной железы, однако в целом эндокринные заболевания встречались редко. У 4 женщин имело место привычное невынашивание (самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках).

**Таблица 1.** Распределение пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями по полу

Пол	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Мужчины	47,6 %	23,0 %	21,7 %
Женщины	52,4 %	77,0 %	78,3 %

**Таблица 2.** Распределение основных синдромов при различных типах Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний и в контрольной группе

Синдром	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	Контроль
Эритромелалгия	35 %	5 %	4 %	0 %
Гепатомегалия	18 %	5 %	7 %	0 %
Спленомегалия	60 %	9 %	66 %	0 %
Гриппоподобный синдром	10 %	28 %	2 %	0 %
Подагрический синдром	14 %	1 %	8 %	0 %
Интоксикационный синдром	9 %	1 %	13 %	4 %
Гиперемия лица, симптомы плеторы	70 %	0 %	0 %	0 %

**Таблица 3.** Тромботические осложнения при различных типах Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний и в контрольной группе

Осложнение	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	Контроль
Тромбоз вен нижних конечностей	9 %	18 %	9 %	10 %
Тромбоз селезеночных вен	5 %	10 %	13 %	0 %
Синдром Бадда—Киари	5 %	2 %	4 %	0 %
Инфаркт миокарда	9 %	7 %	4 %	1 %
Тромбоз венозных синусов	7 %	5 %	0 %	1 %
Тромбоз магистральных артерий головы	7 %	10 %	0 %	4 %
Тромбоземболия легочной артерии	0 %	2,5 %	0 %	0 %
Предрасположенность к тромбозам (невынашивание беременности)	2 %	7 %	0 %	0 %

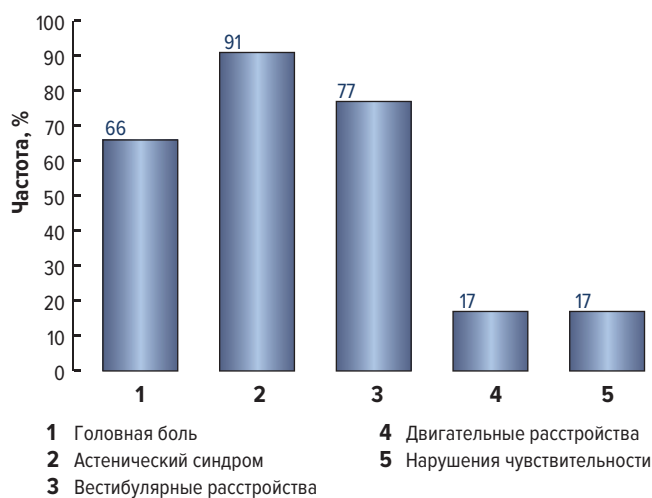
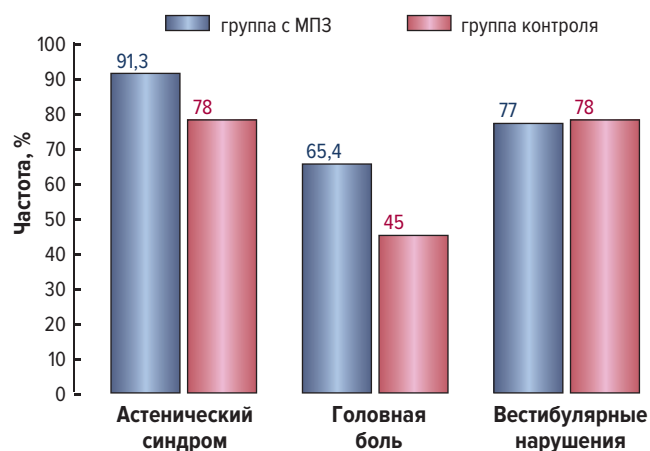
### Неврологический статус пациентов

Наиболее частыми клиническими неврологическими симптомами у больных с ранее диагностированными МПЗ были головная боль ( $n = 68$ , 65,4 %), астенический синдром ( $n = 95$ , 91,3 %), вестибулярные расстройства ( $n = 80$ , 77 %), двигательные расстройства ( $n = 18$ , 17,3 %), нарушения чувствительности ( $n = 18$ , 17,3 %) (рис. 2).

Астенический синдром характеризовался снижением работоспособности, пониженным фоном настроения, инсомнией, раздражительностью, повышенной утомляемостью. В неврологическом статусе обращали на себя внимание легкий статокINETический тремор рук, эмоциональная лабильность. При наличии вестибулярных нарушений пациенты жаловались на головокружение несистемного характера, неустойчивость при ходьбе. В неврологическом статусе отмечалась шаткость в позе Ромберга, дискоординация при выполнении пальценосовой пробы. Двигательные расстройства и нарушения чувствительности были обусловлены перенесенным НМК.

Одним из ключевых синдромов при МПЗ был цефалгический. Головная боль встречалась в 65,4 % случаев ( $n = 68$ ). Особенность цефалгического синдрома у пациентов с МПЗ заключалась в его мигреноподобном характере с приступообразным течением. Приступы головной боли отмечались более 5 раз в неделю и имели прямую связь с уровнем тромбоцитов и гемоглобина. Одной из характерных черт указанного симптомокомплекса было наличие фотопсий, описываемых как «рябь» по краям поля зрения, предшествующих приступу головной боли. При анализе жалоб на головную боль выявлено, что чаще (81 %) цефалгический синдром был связан с ПМФ. При этом у пациентов с ИП и ЭТ частота головной боли была ниже — 64 и 74 % соответственно. При оценке по половому признаку значимых различий не выявлено.

В группе контроля 45 % пациентов жаловались на головную боль. В отличие от основной группы исследования с Rh-негативными МПЗ характер цефалгического синдрома носил более вариабельный характер, в 40 % случаев была диагностирована мигрень в различных формах. Астенический синдром наблюдался несколько реже (78 %) и также характеризовался снижением работоспособности, памяти на текущие события, пониженным настроением. Вестибуломожечковые расстройства встречались

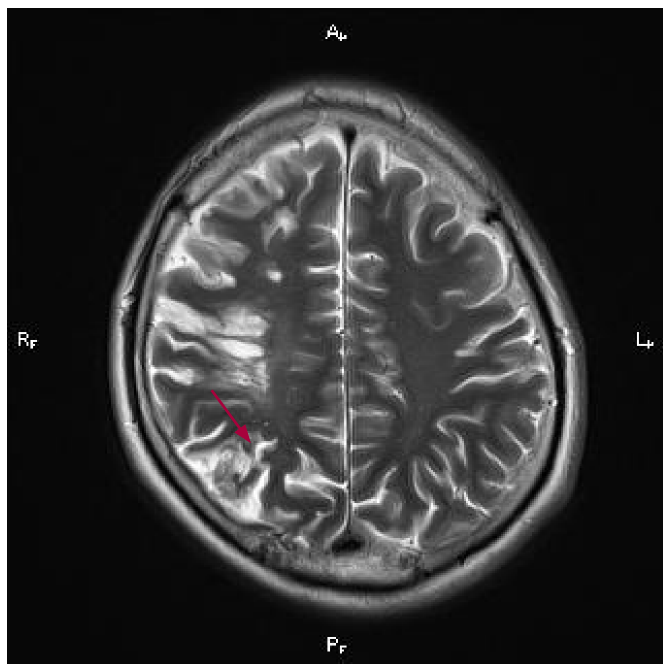
**Рис. 2.** Частота неврологических проявлений у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями**Fig. 2.** The incidence of neurological manifestations in patients with Rh-negative myeloproliferative diseases**Рис. 3.** Структура наиболее частых неврологических проявлений МПЗ — миелопролиферативные заболевания.**Fig. 3.** Most common neurological manifestations МПЗ — myeloproliferative diseases.

с сопоставимой частотой в 76 % случаев и были представлены головокружением несистемного характера, неустойчивостью в позе Ромберга, дисметрией при выполнении пальценосовой пробы (рис. 3).



**Таблица 4.** Частота острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта) при различных типах Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний

Показатель	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Частота инсульта, %	26,2	20,5	8,7
Медиана (диапазон) возраста, лет	48 (43–52)	46,5 (36–53,5)	56,5 (56–57)



**Рис. 4.** Обширный инфаркт в правом полушарии головного мозга (стрелка) на фоне тромботической окклюзии внутренней сонной артерии

**Fig. 4.** Extensive infarction in the right brain hemisphere (arrow) with concurrent thrombotic occlusion of internal carotid artery

#### Острое нарушение мозгового кровообращения

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в основной группе перенесли 20,2 % пациентов ( $n = 21$ ).

Частота ОНМК в основной группе по типам МПЗ была следующей: при ИП инсульт встречался в 26,2 % случаев, при ЭТ — в 20,5 %, при ПМФ — в 8,7 %. Средний возраст пациентов, перенесших НМК, составил 49 лет (диапазон 39–54 года). В группе ОНМК преобладали мужчины (62 %), женщины составили 38 % (табл. 4).

Среди пациентов с инсультом 7 перенесли полушарные инфаркты на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (4 пациента с ЭТ, 3 — с ИП) (рис. 4). Необходимо отметить, что в 42 % случаев ( $n = 3$ ) у этих больных имелись признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока. Инфаркт развивался в результате тромбоза *in situ*, а объем поражения головного мозга зависел от скорости включения противосвертывающей системы крови. 14 пациентов перенесли инфаркты корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии). Кроме того, необходимо отметить, что в 60 % наблюдений ( $n = 11$ ) за несколько дней/недель до инсульта пациенты отмечали преходящее онемение и/или слабость в руках и/или ногах [10, 11]. Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии характеризовался острым началом (как правило, со рвоты, системного головокружения, общей слабости), локализация зон ишемии была в системе вертебрально-базилярных артерий в 70,5 % наблюдений ( $n = 10$ ).

В группе исследования статистически значимых различий в возрасте между пациентами с инсультом и без него не получено ( $p = 0,214$ ). Среди пациентов, перенесших инсульт, преобладали мужчины ( $p = 0,0014$ ). Чаще всего инсульт встречался у пациентов с ИП. По данным качественного и количественного исследований мутации JAK2V617F, статистически значимых различий в развитии ОНМК не выявлено ( $p = 0,555$ ). При ЭТ инсульт встречался чаще в результате тромбоза одной из магистральных артерий головы. НМК при ИП чаще имело тип гемореологической микроокклюзии (табл. 5).

По результатам сравнения данных коагулограммы статистически значимых отличий между группами с различными нозологическими формами МПЗ не выявлено (табл. 6). Однако отмечена тенденция к снижению фибринолитической активности и индекса фибринолиза у пациентов с ПМФ, которая не достигает степени статистической значимости. Кроме того, определяются более высокие значения фактора фон Виллебранда у пациентов с ИП. При этом показатели этого параметра, по-видимому, увеличиваются по мере прогрессирования цереброваскулярного заболевания.

При рассмотрении морфофункциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов выявлены статистически значимые различия в показателях скорости полной дезагрегации. Значимо выше она оказалась в группе ПМФ по сравнению с другими МПЗ (табл. 7).

**Таблица 5.** Распределение пациентов с инсультом по полу и возрасту в группах с различным типом Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний

Показатель	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	Всего
Пациенты с инсультом	8	11	2	21
Мужчины	4 (50,0 %)	8 (72,7 %)	1 (50,0 %)	13 (61,9 %)
Женщины	4 (50,0 %)	3 (27,3 %)	1 (50,0 %)	8 (38,1 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	46,5 (36–53)	48 (43–52)	56,5 (56–57)	49 (42–54)
Тромбоз магистральных артерий головы	4 (50,0 %)	3 (27,3 %)	0	7 (33,3 %)
Гемореологическая микроокклюзия	4 (50,0 %)	8 (72,7 %)	2 (100 %)	14 (66,7 %)

**Таблица 6.** Показатели коагулограммы у пациентов с инсультом в группах с различным типом Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний

Показатель*	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	<i>p</i>
Фактор фон Виллебранда, %	115 (102–141)	98 (78–114)	91,5 (78–105)	> 0,05
Фибриноген, г/л	3,3 (2,4–3,7)	3,3 (2,7–4,4)	4,5 (2,9–6,1)	> 0,05
Гематокрит, %	43 (40–52)	41,0 (35,5–45,0)	44 (43–45)	> 0,05
Протромбиновый индекс, %	98,9 (75–109)	93,0 (86,3–107,0)	100 (95–106)	> 0,05
Фибринолитическая активность, %	16 (12–17)	15,5 (14–17)	12,5 (10–15)	> 0,05
Индекс фибринолиза, %	0,8 (0,7–1,0)	0,9 (0,8–1,1)	0,5 (0,3–0,8)	> 0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	29,0 (28,0–32,6)	28,9 (26,8–33,5)	31,6 (29,7–33,6)	> 0,05

\* Данные представлены в виде медианы (межквартильного интервала).

**Таблица 7.** Показатели агрегации тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов у пациентов с инсультом в группах с различным типом Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний

Показатель*	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	<i>p</i>
АТ-АДФ, %	34 (15–43)	33,5 (14–45)	12,5 (12–12)	0,025**
АТ-Адр, %	38 (11–54)	31 (13–47)	13 (11–15)	> 0,05
Деформируемость эритроцитов	0,47 (0,46–0,54)	0,48 (0,44–0,58)	0,55 (0,48–0,62)	> 0,05
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	11,6 (10,0–14,3)	9,6 (6,4–11,7)	9,4 (9,0–9,9)	> 0,05
Время образования монетных столбиков, с	2,4 (1,8–5)	6,7 (2,5–8,6)	1,8 (1,4–2,2)	> 0,05
Время образования трехмерных агрегатов, с	17,4 (14,8–33,5)	28,5 (17,8–47,6)	16,1 (13,8–18,5)	> 0,05
Индекс агрегации	57,7 (39,0–65,4)	41,1 (28,7–60,9)	64,5 (59–70)	> 0,05
Скорость полной дезагрегации, с	100 (100–100)	107,5 (100–250)	465 (130–800)	0,04**

АТ-АДФ/Адр — агрегация тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата/адреналина.

\* Данные представлены в виде медианы (межквартильного интервала).

\*\* Статистически значимо при сравнении истинной полицитемии и первичного миелофиброза ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, обращают на себя внимание изменения показателя агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, оказавшиеся ниже у пациентов из группы с ПМФ по сравнению с ИП.

При сравнении групп пациентов с инсультом и без такового получены статистически значимые различия по показателям гемоглобина ( $p = 0,032$ ) и гематокриту ( $p = 0,000015$ ).

В группе пациентов с инсультом найдена отрицательная корреляция между уровнем лейкоцитов и фибринолитической активностью ( $r = -0,47$ ): чем выше уровень лейкоцитов, тем ниже фибринолитическая активность. Это косвенно может свидетельствовать о значении лейкоцитоза в патогенезе тромбообразования, что согласуется с данными международных исследований (рис. 5).

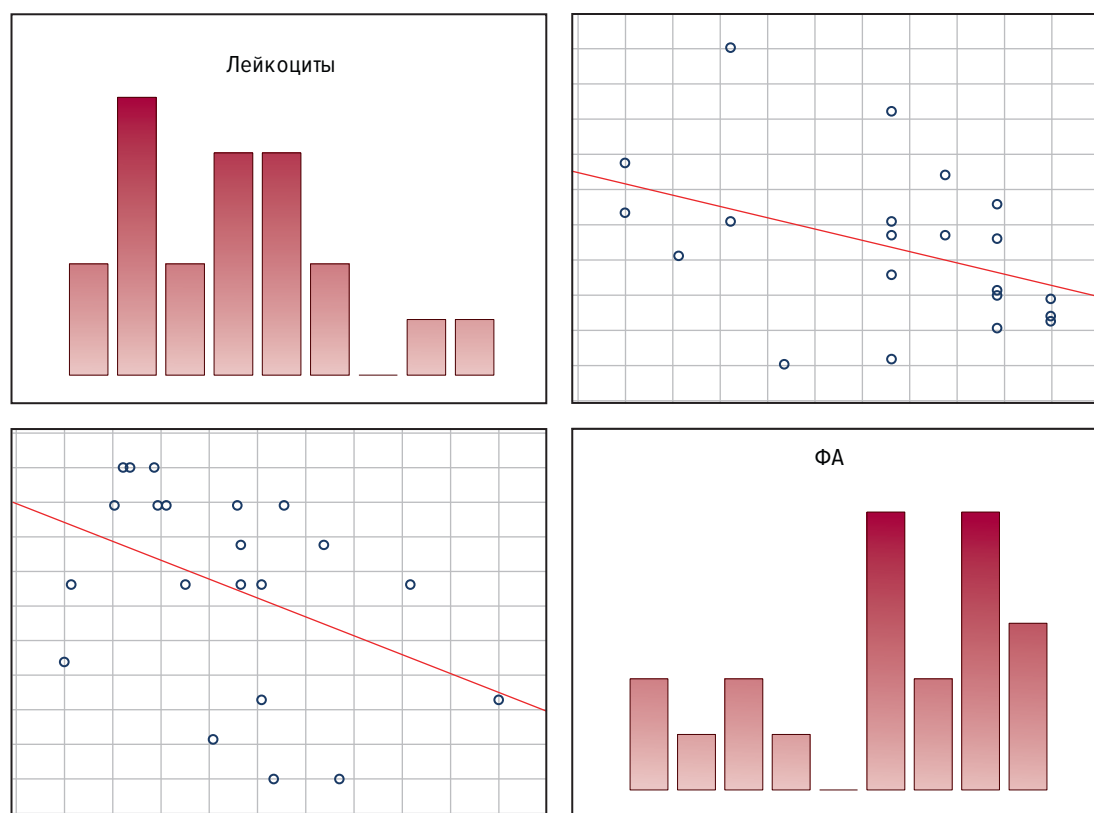
При оценке по шкале стратификации риска тромботических осложнений у пациентов с ИП получены следующие данные. Из тех пациентов, у которых в анамнезе наблюдались венозные тромбозы (группа высокого риска), в 50 % случаев развился ишемический инсульт, в то время как у пациентов без тромбозов в анамнезе инсульт развился только у каждого пятого (22 %). Указанное наблюдение подтверждает литературные данные о важности оценки риска по соответствующей шкале.

Кроме того, мы оценили пациентов с ЭТ по Международной прогностической шкале риска развития тромбозов при ЭТ (IPSET-thrombosis), в соответствии с которой они были разделены на три подгруппы: высокого риска ( $n = 4$ ), промежуточного риска ( $n = 22$ ) и низкого риска ( $n = 13$ ). В группе высокого риска инсульт развился

у 2 пациентов, т. е. в 50 % случаев, в группе промежуточного риска — у 4 (18 %), низкого риска — у 2 (15 %).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному исследованию, ОНМК встречалось в 20 % случаев ( $n = 21$ ) у пациентов основной группы с ранее установленным диагнозом МПЗ: 7 пациентов перенесли инсульт на фоне тромботической окклюзии внутренней сонной артерии, у 14 пациентов отмечались небольшого размера инфаркты корковой локализации, вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии. По клиническому течению инсульта в результате тромбоза магистральных артерий головы важно отметить постепенное флуктуирующее начало в течение нескольких часов (до нескольких суток), что объясняется динамикой нарастания тромбоза. Более половины инфарктов по типу гемореологической микроокклюзии были локализованы в корковом веществе мозжечка. По клиническому течению инсульт характеризовался острым началом, как правило, со рвоты, головокружения. Среди пациентов с Rh-негативными МПЗ в отличие от группы контроля лакунарных «гипертонических» инфарктов не было. При рассмотрении по типам МПЗ инсульт в результате тромбоза мозговых артерий головы встречался чаще у пациентов с ЭТ. Это может объясняться тем, что данная группа пациентов (наряду с больными ИП) наиболее подвержена риску тромботических осложнений [12–14]. Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии чаще был в группе



**Рис. 5.** Отрицательная корреляция между уровнем лейкоцитов и фибринолитической активностью (ФА)

**Fig. 5.** Negative correlation between white blood cell count and fibrinolytic activity (ФА)

с ИП, что, вероятно, связано с увеличением вязкости крови, функциональными изменениями эритроцитов и формированием плотных эритроцитарных агрегатов, нарушающих микроциркуляцию. Чаще всего инсульт в основной группе исследования встречался у больных мужского пола [15, 16].

Во всех случаях ОНМК отмечались изменения реологических свойств крови в сторону их протромбогенного состояния. Так, по данным изучения агрегации эритроцитов, средний показатель деформируемости эритроцитов был ниже нормы ( $< 0,46$ ). Кроме того, при анализе двух групп (с инсультом и без такового) мы получили данные о различиях в амплитуде агрегации эритроцитов у больных, перенесших НМК, по сравнению с более низкими цифрами у больных без инсульта. В целом реологические характеристики эритроцитов позволяют нам говорить о патологии эритроцитов как о существенной составляющей в патогенезе тромбообразования у больных с инсультом. Показано, что снижение скорости полной дезагрегации, увеличение прочности эритроцитарных агрегатов могут приводить при благоприятном течении заболевания к развитию постепенной хронической ишемии головного мозга с формированием очагов сосудистого генеза, а при более агрессивном течении это может реализоваться в ОНМК. В прогностической шкале IPSET-thrombosis при ЭТ мутация V617F в гене *JAK2* включена как прогностический фактор риска развития тромботических осложнений. Однако число наблюдений среди наших пациентов с ЭТ (*JAK2+*) недостаточно для проведения статистического анализа [17–19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление ишемической цереброваскулярной патологии у пациентов с Rh-негативными МПЗ свидетельствует об их причинно-следственных взаимоотношениях. МПЗ могут выступать как фактор риска развития острой и хронической цереброваскулярной патологии в более раннем возрасте по сравнению с пациентами с «классическим» сосудистым анамнезом. Развитие ОНМК на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы является показанием для исключения Rh-негативных МПЗ.

На наш взгляд, целесообразно рекомендовать включение МРТ головного мозга в алгоритм обследования пациентов с МПЗ для оценки цереброваскулярного статуса, а также совместное ведение пациентов с МПЗ гематологами и неврологами при появлении цереброваскулярной симптоматики.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** М.М. Танашян, А.Л. Меликян.

**Сбор и обработка данных:** П.И. Кузнецова.

**Предоставление материалов исследования:** П.И. Кузнецова.

**Анализ и интерпретация данных:** П.И. Кузнецова.

**Подготовка рукописи:** П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.Л. Меликян, М.М. Танашян.

**Административная поддержка:** М.М. Танашян.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Верещагин Н.В. Ангионеврология: гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: АМН СССР 60-я сессия. Л., 1990. С. 69–71.

[Vereshchagin NV. Vascular neurology: heterogeneity of ischemic stroke. In: AMN SSSR 60-ya sessiya. (Academy of Medical Sciences of the USSR, the 60<sup>th</sup> session.) Leningrad; 1990. pp. 69–71. (In Russ)]

2. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Consilium medicum*. 2001;3(5):218–21.

[Suslina ZA, Vereshchagin NV, Piradov MA. Subtypes of ischemic stroke: diagnosis and treatment. *Consilium medicum*. 2001;3(5):218–21. (In Russ)]

3. Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и тромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):29–33.

[Tanashyan MM. Hemostasis, hemorheology and non-thrombogenic activity of vessel walls in vascular neurology. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2007;1(2):29–33. (In Russ)]

4. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолифферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31–56.

[Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]

5. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.

6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

7. 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(26):5128–33. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067.

8. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117(10):755–61. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032.

9. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412.

[Subortseva IN, Kolosheynova TI, Pustovaya EI, et al. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412. (In Russ)]

10. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Клинические особенности течения цереброваскулярной патологии при Ph-негативных миелолифферативных заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):54–7.

[Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, Melikyan AL. Clinical characteristics of the course of cerebrovascular pathology in Ph-negative myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):54–7. (In Russ)]

11. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелолифферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016;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)]

12. Duangnapasatit B, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):5013–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5013.

13. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8520–30. doi: 10.1200/jco.2004.00.9316.

14. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, et al. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6(3):66–70. doi: 10.1159/000448597.

15. Casini A, Fontana P, Lecompte T. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1215–27. doi: 10.1111/jth.12265.

16. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159–66. doi: 10.4065/81.2.159.

17. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310–3. doi: 10.1182/blood-2006-09-046342.

18. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста). *Терапевтический архив*. 2016;88(7):25–30. doi: 10.17116/terarkh201688725-30.

[Melikyan AL, Subortseva IN, Kovrigina AM, et al. Diagnosis of latent polycythemia vera: A clinician's opinion. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(7):25–30. doi: 10.17116/terarkh201688725-30. (In Russ)]

19. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840–6. doi: 10.1182/blood-2006-12-064287.