

**КУЗНЕЦОВА ПОЛИНА ИГОРЕВНА**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ РН-НЕГАТИВНЫХ  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.21 – Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».**

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Танашян Маринэ Мовсесовна**

Доктор медицинских наук

**Меликян Анаит Левоновна**

**Официальные оппоненты:**

**Савин Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Семочкин Сергей Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

**Защита диссертации состоится:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_:\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

**Ученый секретарь**  
диссертационного совета Д 001.006. 01,  
кандидат медицинских наук

**Лысогорская Елена Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Цереброваскулярные заболевания были и остаются самыми распространенными и социально значимыми в мире. Концепция дисрегуляции гемореологии и гемостаза признана универсальным фактором этиопатогенеза ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), протекающих на фоне повышения свертывающих, депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови и дисфункции эндотелия (Суслина З.А. с соавт. 2005). К подобным изменениям может приводить в том числе различная патология кроветворной системы, одной из которых являются миелопролиферативные заболевания (МПЗ), характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Среди них к группе классических Ph-негативных МПЗ относят три нозологических варианта: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Этиология данных заболеваний до сих пор не известна. Однако, открытие мутации V617F в гене *JAK2* в 2005г. явилось доказательством клональной природы данных нозологий и значительно прояснило биологические особенности Ph-негативных МПЗ. Соматическая мутация гена *JAK2* у больных Ph-негативными МПЗ выявляется с высокой частотой: у пациентов с ИП в 96% случаев и более чем половина пациентов с ЭТ и ПМФ.

Основными причинами, существенно снижающими качество жизни и угрожающими жизни пациентов с Ph-негативными МПЗ, помимо опухолевой природы являются тромбо- геморрагические осложнения. По данным различных авторов дебютом миелопролиферативных заболеваний в 40% случаев бывают тромбозы различной локализации – как артериальные, так и венозные. Ведущую роль в патогенезе тромбозов играет клональная природа МПЗ, приводящая к изменению морфологических и функциональных характеристик форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), что в сочетании с повреждением эндотелия может приводить к тромбозу как микроциркуляторного русла с развитием лакунарных инфарктов головного мозга, так и к тромбозу магистральных артерий головы с развитием обширных инфарктов и клиникой нарушений мозгового кровообращения. Именно раннее выявление риска тромботических осложнений определяет прогноз, а

иногда и исход таких осложнений, как тромбозы венных синусов, транзиторные ишемические атаки, острые и хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ).

Выявление факторов риска развития цереброваскулярной патологии у больных с МПЗ позволяет своевременно выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректорной терапии в сочетании со специфическими циторедуктивными препаратами.

### **Цель работы:**

Определить особенности течения цереброваскулярной патологии у больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения и неврологические проявления ЦВЗ у больных с миелопролиферативными заболеваниями.
2. Изучить основные характеристики гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки при ЦВЗ на фоне миелопролиферативных заболеваний.
3. Оценить состояние сосудистой системы и вещества головного мозга у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне миелопролиферативных заболеваний.
4. Выявить корреляцию между проявлениями цереброваскулярной патологии у пациентов с МПЗ в зависимости от молекулярно-генетического маркера миелопролиферации ( мутации гена *JAK2*).

### **Научная новизна**

Впервые получены данные о заболеваемости цереброваскулярной патологией у больных Rh-негативными МПЗ и описаны особенности ее течения: характеристики головной боли, более молодой возраст в дебюте заболевания, очаговые изменения головного мозга (по данным МРТ). Уточнена роль головной боли как важнейшего клинического синдрома развития ишемических НМК у больных с МПЗ. Предложен метод дифференциальной диагностики вида цефалгического синдрома с помощью собственной шкалы оценки головной боли.

Определены ведущие патогенетические механизмы реализации острого НМК у больных миелопролиферативными заболеваниями. Оценены возможные риски развития тромбозов артериальной и венозной систем головного мозга на основании изменения функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов. Впервые проанализирована корреляция между молекулярно-генетическим маркером- мутацией гена пролиферации *JAK2* и тромботическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также риском развития цереброваскулярных заболеваний.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые описан цефалгический синдром у лиц с цереброваскулярной патологией при МПЗ. Создана шкала для дифференциальной диагностики головной боли первичного и вторичного генеза. У пациентов с МПЗ идентифицированы прогностические факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний (дисфункция эндотелия, ухудшение эластичности эритроцитов), что является показанием для начала проведения превентивной антитромботической и другой специфической (циторедуктивной) терапии. Показано, что наличие мутации V617F в гене *JAK2* связано с более выраженным течением цереброваскулярной патологии.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования были 104 пациента с диагнозом миелопролиферативное заболевание, для оценки цереброваскулярной патологии были использованы нейровизуализационные, ультразвуковые и лабораторные данные. Группу контроля составили 65 человек с острой и хронической цереброваскулярной патологией на фоне классического «сосудистого» анамнеза.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях может сопровождаться той или иной неврологической симптоматикой (в частности, цефалгическим синдромом) в отсутствие очаговых изменений вещества головного мозга.
2. К особенностям течения ЦВЗ при МПЗ следует отнести: молодой возраст дебюта заболевания, характер очаговых изменений при МРТ головного мозга, превалирующий характер цефалгического синдрома как основного неврологического проявления.

3. Изменения системы гемореологии, гемостаза и дисфункция эндотелия на фоне миелопролиферативных заболеваний приводят к развитию острой и хронической цереброваскулярной патологии.
4. Молекулярно-генетическая отягощенность в виде наличия мутации V617F в гене *JAK2* является маркером, ассоциированным с более выраженным течением цереброваскулярной патологии при МПЗ.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных ангионейровизуализационных, лабораторных и клинических методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, всех неврологических и нейрохирургического отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, ДНК-лаборатории, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) «Научного центра неврологии» (Протокол №8 от 23.12.16 г.). Материалы были представлены на конференциях: «Лейкозы и лимфомы: терапия и фундаментальные исследования» (Москва, 2015); Eurostroke Conference (Вена, 2015; Венеция, 2016; Берлин, 2017); «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2015); «III конгресс гематологов » (Москва, 2016); 3-й Всемирный Конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016); VIII Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием "Медицинская диагностика - 2016" и X Юбилейный всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов "Радиология - 2016" (Москва, 2016). Автор награжден: специальным дипломом на конкурсе молодых ученых в рамках конференции 3-й Всемирный Конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии

и гемореологии (Москва, 2016); «Young Investigator Award» в рамках конференции Eurostroke Conference (Венеция, 2016).

### **Внедрение результатов работы**

Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», научно-клинического отделения стандартизации методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Получен патент на изобретение №2609287 от 01.02.2017.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Отобраны больные, проведены сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам, разработана собственная диагностическая шкала оценки цефалгического синдрома. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований (приводятся в 3 подглавах), обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 рисунками и содержит 32 таблицы.

Библиографический указатель содержит 16 отечественных и 137 зарубежных источников литературы и 20 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

## МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Общая характеристика больных

Общее количество обследованных больных – 169 пациентов в возрасте от 20 до 58 лет. Из них основную группу составили 104 пациента с установленным диагнозом Rh-негативное миелопролиферативное заболевание. Контрольную группу составили 65 человек с цереброваскулярными заболеваниями без сопутствующей гематологической патологии. Помимо клинического обследования всем пациентам проводились инструментальные и лабораторные исследования.

Диагноз МПЗ у 104 пациентов установлен по критериям ВОЗ 2008г., среди них ЭТ – 39%, с ИП – 42%, ПМФ – 23% (Рис. 1).

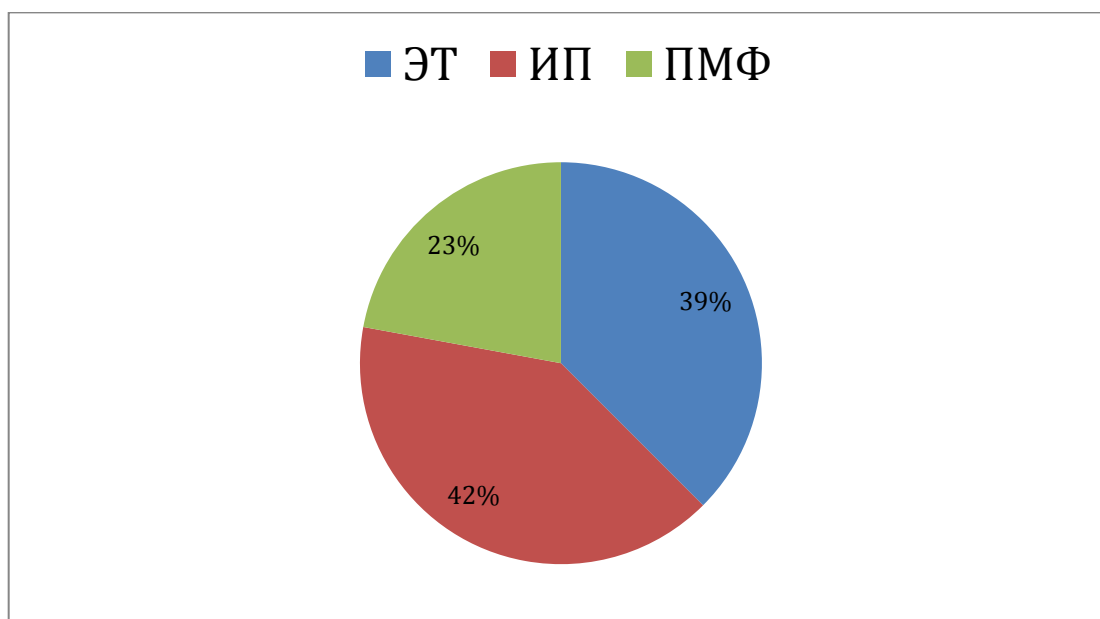


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам МПЗ

Критериями включения в исследование являлось: наличие верифицированного диагноза МПЗ, возраст пациентов старше 18 лет, оценка по шкале ECOG (0 баллов), согласие на исследование. Критериями исключения для больных МПЗ являлась сопутствующая кардиальная патология, отказ от участия в исследовании. Для группы контроля критериями включения являлось наличие цереброваскулярного заболевания (на фоне сосудистого анамнеза), возраст старше



18 лет, согласие на исследование. Группы были сопоставимы по полу возрасту.

Обследование пациентов проводилось однократно и включало в себя (после подписания пациентом информированного согласия и ознакомления с информационным листком): сбор жалоб и анамнеза, детальный клинико-неврологический осмотр, взятие образцов крови для лабораторного и молекулярно-генетического тестирования, выполнение диагностических мероприятий, направленных на выявление эндотелиальной дисфункции, исследование вещества головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии, а также исследования сосудистого бассейна на интра- и экстракраниальном уровне с помощью магнитно-резонансной ангиографии.

Для оценки степени выраженности цефалгического синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). В ходе исследования нами была разработана шкала оценки головной боли как способа дифференцирования цефалгического синдрома первичного и вторичного генеза (Патент №2609287 от 01.02.2017). Учитывая высокую частоту встречаемости тромботических осложнений среди пациентов с МПЗ, которая зачастую определяет терапевтическую тактику, нами были обследованы пациенты с МПЗ по шкалам оценки риска для ИП и ЭТ.

Исследовались следующие параметры крови: коагулологические показатели, реологические характеристики крови (агрегация тромбоцитов под воздействием АДФ (АТ-АДФ) и адреналина (АТ-Адр)), функциональные свойства эритроцитов, биохимические показатели. Проводилась оценка эндотелиальной дисфункции с помощью определения атромбогенного потенциала сосудистой стенки. Молекулярно-генетическое исследование (качественное и количественное) мутации V617F в гене *JAK2* определялось методом ПЦР в режиме реального времени.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 for Windows. При нормальном распределении количественных признаков результаты описывались в виде среднего значения плюс/минус стандартное отклонение. При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений [значение верхнего и нижнего квартилей]. Корреляционный непараметрический анализ проведен по методу Kendalltau. Для проверки гипотез о различии использованы критерии Mann-Whitney

U test, Wilcoxon matched pairs test. Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ . Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/14 от 19.11.14г.). Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 104 пациента с диагнозом МПЗ, среди них женщины составили 67,3%, мужчины 32,7%. Средний возраст обследованных больных составил 45,6 года (медиана 47,5 [35;54]). Мужчины: медиана возраста 48 лет [36;55]. Женщины: медиана возраста 46 лет [34;53](Табл. 1).

**Таблица 1**

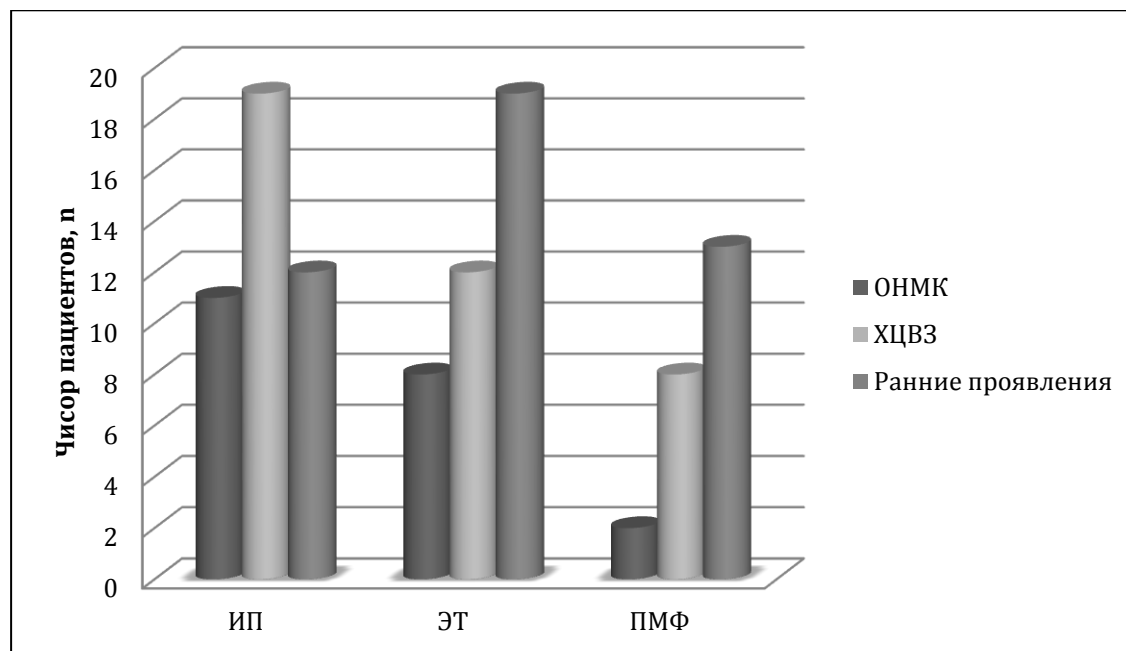
**Распределение пациентов в группе исследования по полу в зависимости от  
типа МПЗ**

	<b>Истинная полицитемия</b>	<b>Эссенциальная тромбоцитемия</b>	<b>Первичный миелофиброз</b>
<b>Мужчины</b>	47,6%	23%	21,7%
<b>Женщины</b>	52,4%	77%	78,3%

Группу контроля составили 65 пациентов, обратившихся в клинические отделения ФГБНУ НЦН, с диагнозом острое или хроническое нарушение мозгового кровообращения на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Среди включенных в эту группу женщины составили 38%, мужчины 62%. Средний возраст обследованных больных составил 57 лет [53;58]. Мужчины: медиана возраста 55 лет [52;58]). Женщины: медиана возраста 56 лет [51;57]).

При определении характера ЦВЗ использовалась «Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга», разработанная в НИИ неврологии (Шмидт Е.В. и соавт., 1985), согласно которой были привлечены результаты обследования 21 (20,2%) больного с острыми НМК (согласно МКБ-10 I63.0 – инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий, I63.3 – инфаркт мозга, вызванный

тромбозом мозговых артерий) и 39 (37,5%) – с хроническими ЦВЗ (согласно МКБ-10 I67.8 – другие уточненные поражения сосудов, хроническая ишемия мозга), а также 44-х пациентов с различными неврологическими проявлениями, не ассоциированными с очаговыми изменениями головного мозга (ранние проявления цереброваскулярной недостаточности) (Рис. 2).



**Рисунок 2. Распределение пациентов в группе исследования по типам МПЗ и цереброваскулярным заболеваниям**

Основной патологический процесс у пациентов в группе исследования был представлен миелопролиферативным заболеванием с развитием в некоторых случаях симптомов опухолевой интоксикации, гриппоподобного синдрома, связанного с приемом циторедуктивной терапии (интерфероном альфа), подагрическим синдромом с различными формами артралгии, обусловленным повышенным распадом гранулоцитов и нарушением уратного обмена. Синдромология, характерная для разных вариантов МПЗ, выявлялась у части пациентов и была представлена соответствующим симптомокомплексом, включавшим эритромелалгию, гепатоспленомегалию. У этих пациентов не выявлялись признаки артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий. У 24 пациентов отмечались венозные тромбозы различной локализации (10 человек в группе с ЭТ, 12 человек с ИП, 2 пациента с ПМФ). Все пациенты получали циторедуктивную терапию. Антиагрегантная терапия была назначена 92% пациентов (из которых - 70% пациентов принимали препараты ацетилсалициловой

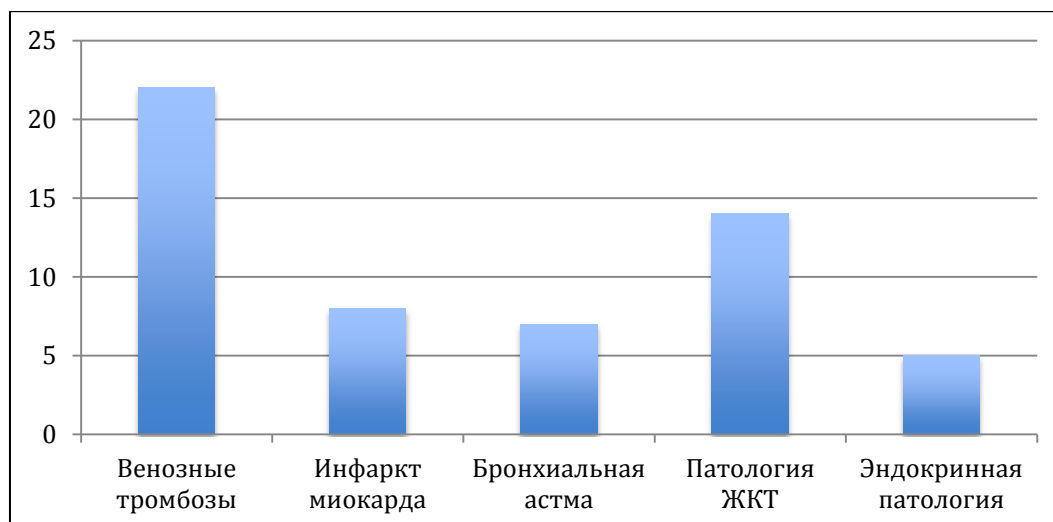
кислоты [АСК], 15% – дипиридамолом, остальные 15% принимали комбинацию препаратов АСК и дипиридамола). (Табл. 2).

Таблица 2

## Тромботические осложнения у пациентов с МПЗ (в %)

Тромбоз	ИП	ЭТ	ПМФ	Контроль
Вен нижних конечностей	9	18	9	10
Селезеночных вен	5	10	13	0
С-м Бадда-Киари	2	5	4	0
Инфаркт миокарда	9	7	4	1
Венозных синусов	7	5	0	1
Тромбоз брахиоцефальных артерий	7	10	0	4
ТЭЛА	0	2,5	0	0
Невынашивание беременности	2	7	0	0

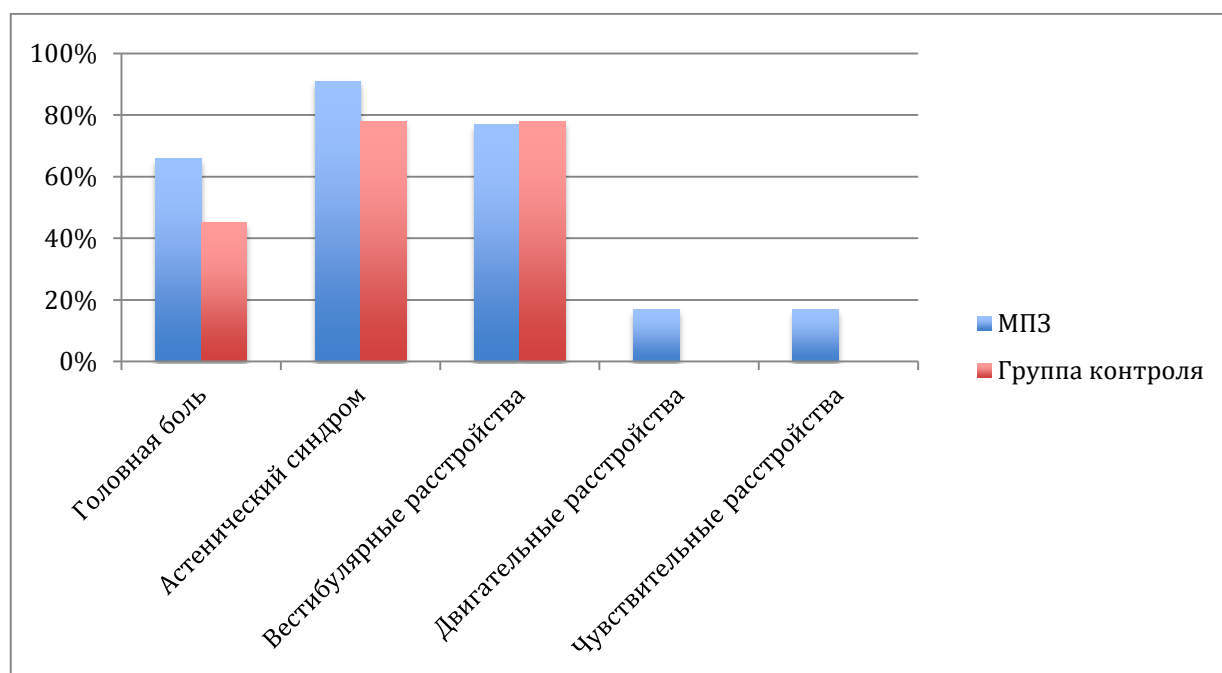
В подавляющем большинстве случаев конституция обследованных была нормостенической (средний индекс массы тела составил 20,5 кг/м<sup>2</sup>). У двух пациентов выявлялись признаки нарушений углеводного обмена (в одном случае – сахарный диабет 2-го типа, в другом – нарушение толерантности к глюкозе). В целом эндокринные заболевания отличались сравнительно редкой встречаемостью среди пациентов с МПЗ – лишь у трех пациентов отмечалась патология щитовидной железы, а также привычное невынашивание (самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках) у четырех женщин (Рис.3).



**Рисунок 3. Соматическая патология у пациентов с МПЗ (абс. знач.)**

В группе контроля показатели заболеваемости сердечно-сосудистой патологией были значительно выше. Так, распространенность артериальной гипертонии среди пациентов контрольной группы составила 87,7%. Кардиологическая патология встречалась значительно реже: лишь у 12% больных имелось указание на нарушения ритма сердца в анамнезе, 1 пациент перенес инфаркт миокарда, 7 пациентов перенесли тромбозы вен нижних конечностей, ассоциированные с гиподинамией в первые недели после нарушения мозгового кровообращения, 1 пациент перенес тромбоз венозных синусов, у 3 пациентов были НМК на фоне тромбоза одной из брахиоцефальных артерий. Эндокринная патология выявлялась чаще – так, нарушение углеводного обмена было диагностировано у 11 человек (17%); болезни щитовидной железы встречались у 5 человек (7,7%).

Изучение субъективной и объективной симптоматики у больных с МПЗ выявило, что наиболее частыми клиническими неврологическими проявлениями в целом у обследованных были: головная боль 65,4%, астенический синдром - 91,3%, вестибулярные расстройства - 77%, двигательные и чувствительные нарушения – 17,3%. (Рис.4)



**Рисунок 4. Неврологические проявления у пациентов с МПЗ (в %)**

При сравнительном анализе клинической симптоматики в обеих группах обнаружено, что астенический синдром, представленный снижением

работоспособности и фона настроения, инсомнией, раздражительностью, повышенной возбудимостью и утомляемостью, был более выражен в группе с МПЗ. В неврологическом статусе у этих пациентов обращали на себя внимание легкий статокINETический тремор рук, эмоциональная лабильность. Вестибулярные нарушения также были часто представлены как в группе исследования, так и в группе контроля. Основным проявлением вестибулопатии были жалобы на головокружение несистемного характера, неустойчивость при ходьбе. Объективно отмечались шаткость в позе Ромберга, некоторая дискоординация при выполнении пальце-носовой пробы. Двигательные и чувствительные нарушения в основном выявлялись при перенесенном нарушении мозгового кровообращения.

Одним из ключевых синдромов, встречающихся при МПЗ, был цефалгический. Головная боль встречалась в 65,4% случаев. При рассмотрении жалоб на головную боль выявилось, что чаще (в 81%) цефалгический синдром был ассоциирован с ПМФ, при этом у пациентов с ИП и ЭТ встречаемость головной боли была ниже - 64% и 74% соответственно. При оценке по половому признаку значимых различий выявлено не было. В группе контроля также отмечался цефалгический синдром, но в меньшем проценте случаев – у 45% пациентов. В отличие от группы исследования, головные боли носили более вариабельный характер, в 40% случаев была диагностирована мигрень в различных формах.

#### **Характеристика цереброваскулярной патологии в группе исследования**

Вышеуказанная неврологическая симптоматика, а также анамнестические данные и жалобы пациентов побудили нас к дальнейшему более детальному изучению причин их возникновения. С этой целью было проведено нейровизуализационное обследование в обеих группах, в том числе исследовалась сосудистая система головного мозга с помощью МРТ. Было выявлено, что в 42,3% случаев при отсутствии органического поражения головного мозга (по данным МРТ) клиническая картина ограничивалась лишь упомянутой неврологической симптоматикой. В данной группе очаговых изменений сосудистого генеза, расширения ликворных пространств, наличия лейкоареоза отмечено не было. Имелось небольшое расширение периваскулярных пространств.

Основанием для постановки диагноза дисциркуляторная энцефалопатия являлось наличие очаговых изменений сосудистого генеза, эти изменения были

локализованы в субкортикальной зоне лобных и теменных долей. Очаговые изменения не наблюдались в глубоких отделах вещества мозга, вероятно в связи с тем, что критериями исключения у нашей группы пациентов являлось наличие гипертонического анамнеза.

В 37,5% случаев среди пациентов в группе исследования были выраженные проявления хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии [ДЭ]). Ведущим синдромом был астенический, представленный помимо снижения работоспособности и фона настроения, нарушениями внимания, кратковременной памяти и различными сомнологическими девиациями (поверхностный сон, тревожные сновидения, трудности при засыпании). У пациентов также отмечался цефалгический синдром с характерными клиническими характеристиками. Важной чертой ДЭ явились вестибуло-мозжечковые нарушения в виде эпизодов несистемного головокружения, неустойчивости при ходьбе, шаткости в позе Ромберга, а также дискоординации при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб. Указанные нарушения сопровождались выявлением при МРТ очаговых изменений.

При рассмотрении выраженности очаговых изменений в веществе мозга в зависимости от типа МПЗ отмечено, что они встречались почти в полтора раза чаще у пациентов с ИП по сравнению с остальными группами. Распространенность ДЭ в группе исследования по типам МПЗ следующая: при ИП в 45,2% случаев, при ЭТ - 30,7%, при ПМФ - 34,8% случаев. Средний возраст пациентов составил 52 года [43; 55]. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3 (25% - мужчин, 75% - женщин).

#### *Острое нарушение мозгового кровообращения*

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 20,2% (n=21) пациентов, из них 26,2% при ИП, 20,5% среди пациентов с ЭТ, 8,7% – ПМФ.

Статистически достоверных различий в возрасте между пациентами (в группе исследования) с инсультом и без него получено не было (p=0,214). Среди пациентов, перенесших инсульт, преобладал мужской пол (p = 0,0014).

Инсульт в 7 случаях был с развитием полушарных инфарктов на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (4 пациента с ЭТ, 3 пациента с ИП). Необходимо отметить, что в 42% случаев у этих больных имелись признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока. 14

пациентов перенесли инфаркты корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии). Также в 60% за несколько дней/недель до инсульта пациенты отмечали преходящее онемение и/или слабость в руках и/или ногах. Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии характеризовался острым началом (как правило с рвоты, системного головокружения, общей слабости), локализация зон ишемии была в системе вертебрально-базиллярных артерий в 70, 5%.

При ЭТ инсульт встречался чаще в результате тромбоза одной из магистральных артерий головы. При ИП нарушение мозгового кровообращения чаще встречалось по типу гемореологической микроокклюзии (Табл.3). По данным качественного и количественного уровня мутации V617F в гене *JAK2* статистически достоверных данных о влиянии на развитие ОНМК получено не было ( $p = 0,555$ ).

Таблица 3

**Распределение пациентов с инсультом по полу, типу МПЗ, наличию мутации *JAK2* и подтипу инсульта**

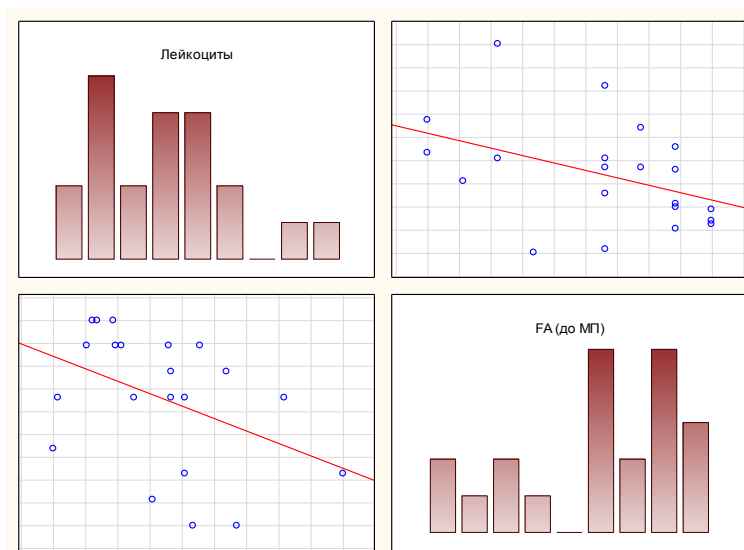
	ЭТ	ИП	ПМФ	Всего
<b>ОНМК</b>	8	11	2	21
<b>Мужчины</b>	4 (50%)	8 (72,7%)	1 (50%)	13 (61,9%)
<b>Женщины</b>	4 (50%)	3 (27,3%)	1 (50%)	8 (38,1%)
<b>Медиана возраста</b>	46,5 [36; 53]	48 [43;52]	56,5 [56;57]	49 [42;54]
<b><i>JAK2</i> (наличие)</b>	5 (62,5%)	10 (91%)	1 (50%)	16 (76,2%)
<b><i>JAK2</i> (%)</b>	6 [0;70]	15 [12;33]	1 [2;2]	14,5 [1;36,5]
<b>Тромбоз ВСА</b>	4 (50%)	3 (27,3%)	0	7 (33,3%)
<b>Гемореологическая микроокклюзия</b>	4 (50%)	8 (72,7%)	2 (100%)	14 (66,7%)

Детальному изучению подвергалась гемограмма пациентов с МПЗ. При сравнении групп пациентов с инсультом и без (инсульта) получены следующие данные: статистически достоверные различия между группами по уровню гемоглобина ( $p=0,032$ ) и цветовому показателю ( $p=0,000015$ ) в сторону повышения отмечены в группе пациентов с ОНМК. При сравнении уровня эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов между пациентами, перенесшими инсульт и



страдающими хроническими формами цереброваскулярных заболеваний, статистически достоверных данных не получено.

В группе пациентов с инсультом найдена отрицательная корреляция между уровнем лейкоцитов и фибринолитической активностью ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ) – чем выше уровень лейкоцитов, тем ниже фибринолитическая активность. Это косвенно может свидетельствовать об участии лейкоцитоза в патогенезе тромбообразования, что согласуется с данными международных исследований (Рис. 6).



**Рисунок 6. Отрицательная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и фибринолитической активностью**

Важным этапом выработки прогноза развития тромботических осложнений у пациентов с МПЗ явилась оценка по соответствующим нозологическим вариантам (ИП, ЭТ) международным верифицированным шкалам (Varbui T. 2012). 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 (по шкале риска составляет группу высокого риска), в 50% случаев развился ишемический инсульт, в то время как у пациентов без тромбозов в анамнезе инсульт развился у каждого пятого (22%). Указанное наблюдение подтверждает литературные данные о важности оценки риска по соответствующей шкале.

Также нами были оценены пациенты с ЭТ по шкале стратификации риска (Международная прогностическая шкала 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), низкого риска (n=13). В группе пациентов высокого риска инсульт случился у 2 пациентов, т.е. в 50% случаев. В группе пациентов с промежуточным риском инсульт развился в 18% случаев. В группе с низким риском развития тромбозов инсульт развился в 2 случаях.

### **Характеристика пациентов по данным инструментальных методов исследования**

#### *Оценка ангионейровизуализационных данных.*

По данным МРТ в группе исследования в 20% выявлялись постинфарктные изменения вещества головного мозга, в 38% выявлялись очаговые изменения «сосудистого» генеза, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии. Очаговые изменения встречались в субкортикальных отделах, преимущественно лобных и теменных долей. Также у всех пациентов в этой группе отмечалось расширение периваскулярных пространств при отсутствии артериальной гипертонии (АГ). Для анализа состояния белого вещества головного мозга была использована модифицированная шкала Fazekas (1987), по данным которой наличия лейкоареоза в глубоких отделах головного мозга выявлено не было. Очаговые изменения сосудистого генеза более характерны для ИП (Табл. 4).

В группе контроля в 70% случаев отмечалось развитие лейкоареоза средней степени выраженности по шкале Fazekas среди пациентов с ДЭ.

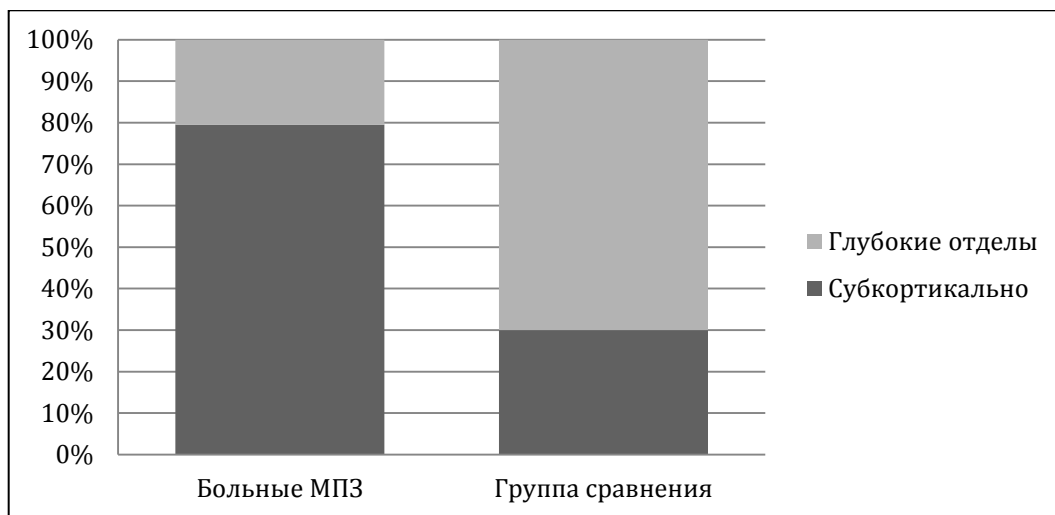
**Таблица 4**

#### **Распространенность очаговых изменений на МРТ по типам миелопролиферативных заболеваний (пациенты без инсульта)**

<b>МПЗ (без инсульта):</b>	<b>Очаговые изменения на МРТ</b>	<b>Без очаговых изменений на МРТ</b>
Истинная полицитемия	61,3% <sup>1</sup>	38,7%
Эссенциальная тромбоцитемия	38,7% <sup>1</sup>	61,3%
Первичный миелофиброз	38,1%	61,9%

<sup>1</sup> – p = 0,07

При сопоставлении локализации очаговых изменений головного мозга с группой контроля выявлено, что в группе исследования очаговые изменения встречались преимущественно в субкортикальных отделах (80%), в то время как в группе без МПЗ эти изменения преобладали в глубоких отделах – в 70% случаев (Рис. 7).



**Рисунок 7. Распределение очаговых изменений в зависимости от локализации**

При детальном рассмотрении гематологических параметров в группе исследования в зависимости от развития очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза получены следующие данные: высокий уровень гемоглобина ( $p=0,0003$ ), тромбоцитоз (более 450 тыс.) ( $p=0,006$ ), снижение уровня (ниже 0,48) деформируемости эритроцитов ( $p=0,007$ ), время (увеличение) формирования трехмерных эритроцитарных агрегатов ( $p=0,009$ ), повышение уровня фибриногена (0,017), протромбинового индекса (0,002) и гематокрита (0,019) достоверно влияли на развитие очаговых изменений головного мозга. В тоже время такие показатели, как: уровень эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина, уровень МНО, АТIII и фактора Виллебранда значимо не влияли на развитие изменений головного мозга сосудистого генеза. В группе контроля уровень фибриногена был статистически выше среди пациентов с очаговыми изменениями ( $p=0,006$ ).

**Показатели крови у пациентов с МПЗ в зависимости от изменений вещества мозга (по данным МРТ).**

Медиана, [межквартильный интервал]	Пациенты с очаговыми изменениями	Пациенты без очаговых изменений	P
Нь	144,5 [136,5;159]	134 [120,5;145]	0,005'
Тромбоциты	678 [527;845]	455,5 [447;619,5]	0,006
Эритроциты	5,0 [4,5;5,6]	4,7 [4,1;5,3]	0,08
Лейкоциты	7,0 [5,85;8,45]	7,3 [5,8;9,3]	0,61
СОЭ	5 [4;10]	6 [3;11,5]	0,98
АТ Адреналин %	21 [11,5;41]	20,5 [13,5;35]	0,98
АТ АДФ %	29,5 [14,5;43]	26,5 [17;35]	0,39
Деформируемость эритроцитов	0,46 [0,43;0,49]	0,49 [0,45;0,52]	0,007'
Ts формирование агрегатов	25,5 [17,2;42,3]	18,8 [12,9;29,9]	0,009'
Фибриноген	3,36 [2,88;3,7]	2,89 [2,56;3,46]	0,017'
Гематокрит	43 [39;46,5]	39,5 [36;44]	0,019'
Протромбиновое время	11,6 [11;12,3]	12,2 [11,4;13,6]	0,026'
МНО	1,06 [1,01;1,09]	1,09 [1,03;1,2]	0,09
Фибринолитическая активность	16 [14;17]	17 [15;18]	0,05'
Протромбиновый индекс	99,2 [91;110]	88,8 [76;103]	0,002'
Индекс фибринолиза	0,8 [0,6;0,9]	0,9 [0,8;1,1]	0,012'
АТ III	100 [91;118]	106 [89;113]	0,18
ФФВиллебранда	112 [87;126]	110 [92,5;129,5]	0,18

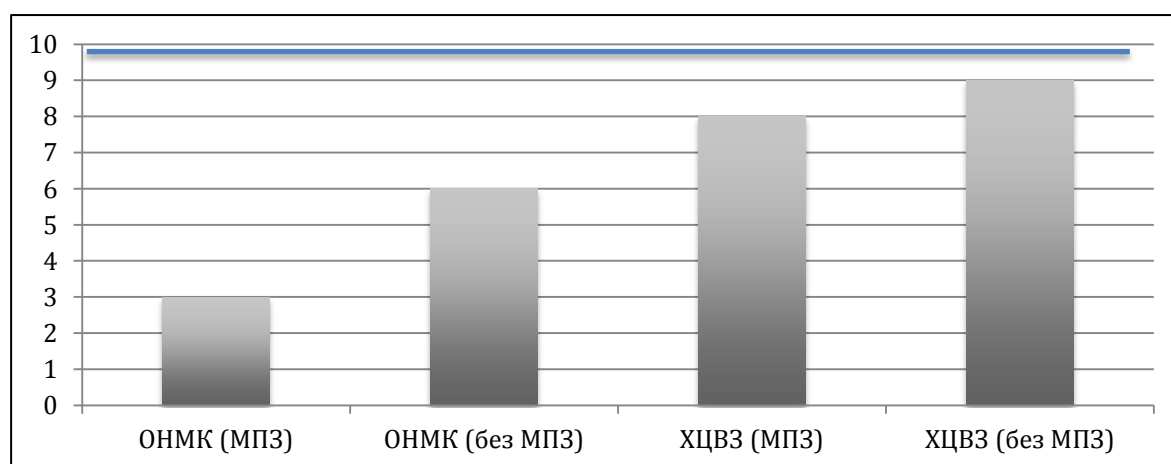
' - статистически значимо при  $p < 0,05$

Наличие очагов сосудистого генеза зависело от возраста пациентов: медиана возраста лиц, у которых были выявлены изменения при МРТ, составила 51 год [42,5;55], в то время как пациенты без изменений головного мозга были значительно моложе (медиана возраста – 36 лет [29,5;50,5]) ( $p=0,00029$ ). Статистически значимых различий по полу выявлено не было.

*Оценка резервных возможностей и регуляторной функции сосудистой стенки*

Эндотелий сосудистой стенки – важный индикатор деятельности сосудистой системы в целом. При анализе результатов ультразвуковой манжеточной пробы (поток-зависимая вазодилатация), наименьшая степень вазодилатирующей активности была характерна для пациентов с перенесенным инсультом ( $p=0,011$ ), что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия. Сопоставление данных ПЗВД и головной боли получены данные о корреляции – чем ниже показатели ультразвуковой манжеточной пробы, тем более выражен цефалгический синдром.

Кроме того, обнаружены более низкие показатели потокзависимой вазодилатации среди пациентов с очаговыми изменениями в группе исследования ( $p=0,0003$ ). При этом, в группе пациентов с инсультом на фоне МПЗ выявлена более низкая степень ответа на ПЗВД по сравнению с ОНМК без МПЗ, что может свидетельствовать о дополнительном повреждении эндотелия, возможно, связанным с более активным патологическим взаимодействием тромбоцитов и сосудистой стенки (Рис.8).



Прим.: показатель ПЗВД выражен в % (норма – более 10%)

**Рисунок 8. Ультразвуковая манжеточная проба**

По результатам биохимической манжеточной пробы получены статистически достоверные данные о снижении атромбогенного потенциала сосудистой стенки у больных с МПЗ по сравнению с пациентами без МПЗ среди пациентов как с острой, так и с хронической цереброваскулярной патологией. Атромбогенный потенциал снижен за счет антиагрегационной и фибринолитической составляющей, при относительно сохранном антикоагуляционном компоненте (в ответ на манжеточную пробу показатели АТШ в существенной степени не изменялись (5%)). У больных в группе исследования в целом агрегация тромбоцитов увеличивалась на 30%, в группе контроля - на 25%; фибринолитическая активность и индекс фибринолиза в группе исследования снижались на 27% и 44%, соответственно (в группе контроля эти показатели также были ниже, но не более, чем на 10%). Также в группе исследования в ответ на локальную ишемию определялось увеличение фактора Виллебранда на 29%, однако в группе контроля данный показатель не изменялся.

#### *Оценка показателей гемореологии и гемостаза*

Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина достоверно снижена (пациенты принимали антиагрегантную терапию) в группе с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне МПЗ по сравнению с группой пациентов с инсультом без МПЗ ( $p < 0,05$ ). Также при хроническом течении цереброваскулярной патологии при МПЗ достоверно снижены цифры агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами с ХЦВП без МПЗ ( $25,01 \pm 2,8$ ).

Показатели деформируемости эритроцитов у больных с сосудистой патологией (как острой, так и хронической) при МПЗ достоверно отличаются не только от нормы, но и от группы сравнения (пациентов с ЦВЗ без МПЗ) ( $0,43 \pm 0,037$ ). Снижение деформируемости эритроцитов свидетельствует о начальном этапе нарушений на уровне микроциркуляторного русла. Показатели амплитуды агрегации (размер агрегатов) выше в группе пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне МПЗ по сравнению с пациентами с ЦВП без МПЗ ( $10,6 \pm 0,74$ ). Время образования трехмерных агрегатов достоверно выше в группе ЦВЗ при МПЗ по сравнению с группой без МПЗ ( $39 \pm 5,64$ ). Прочность агрегатов достоверно выше в группе с ОНМК при МПЗ по сравнению с группой пациентов с острым инсультом без МПЗ ( $267,9 \pm 18,8$ ). Статистически значимых

различий в показателях фактора Виллебранда, фибриногена и антитромбина III между группами с ЦВЗ на фоне МПЗ и ЦВЗ без МПЗ не было. Уровень гематокрита достоверно выше в группе пациентов с ОНМК при МПЗ ( $50 \pm 2,27$ ). Показатели фибринолитической активности и индекса фибринолиза снижены по сравнению с нормой, но не отличаются между группами.

*Оценка взаимосвязи мутаций в гене JAK2 с клиническими и лабораторными характеристиками*

По результатам анализа данных о влиянии мутации и аллельной нагрузки в гене *JAK2V617F* на развитие цефалгического синдрома своего подтверждения не получило.

Выявлена положительная корреляция между возрастом пациентов и аллельной нагрузкой *JAK2* ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ): чем выше возраст пациентов, тем выше аллельная нагрузка. Положительная корреляционная связь между мутацией *JAK2* и возрастом пациента может быть объяснена особенностями развития МПЗ, для которых наиболее характерно развитие в более позднем возрасте. При сравнении пациентов, перенесших артериальные и/или венозные тромбозы различной локализации, мы получили статистически достоверные данные о связи аллельной нагрузки в гене *JAK2V617F* и наличием тромботических осложнений ( $p=0,003$ ). При анализе степени корреляций мутации *V617F* в гене *JAK2* выявлена устойчивая тенденция к повышению аллельной нагрузки у пациентов с тромботической окклюзией одной из магистральных артерий головы: у пациентов с инсультом на фоне тромбозов магистральных артерий головы медиана аллельной нагрузки *JAK2* составила 30% [13,5;36,5], у пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии - 13% [1;36], у пациентов без инсульта медиана составила 10% [0;29].

В группе пациентов с хроническим течением цереброваскулярных заболеваний мутация *JAK2V617F* выявлена в 80% при наличии очаговых изменений головного мозга и в 53% случаев у пациентов без очаговых изменений. Мутация *V617F* в гене *JAK2* обнаружена у 77% пациентов в группе исследования, перенесших инсульт.

Также выявлена связь между аллельной нагрузкой и уровнем гемоглобина, СОЭ - чем выше уровень аллельной нагрузки, тем выше уровень гемоглобина

( $p=0,000007$ ) и СОЭ ( $p=0,00014$ ). Такая ситуация объясняется высоким уровнем пролиферации в костном мозге, который увеличивает количество эритроцитов и соответственно, гемоглобина. Понижение уровня СОЭ объясняется высоким количеством форменных элементов, которые замедляют оседание эритроцитов.

Выявлена связь между мутацией V617F в гене *JAK2* и увеличением амплитуды агрегации эритроцитов ( $p=0,029$ ), агрегацией тромбоцитов под влиянием АДФ, гамма диссоциации (скоростью полной дезагрегации (отражения силы, необходимой для разрушения агрегатов)) ( $p=0,026$ ), а также уровнем фибриногена (в сторону его снижения) у пациентов с мутацией V617F в гене *JAK2* ( $p=0,008$ ).

Отмечена статистически достоверная связь между мутацией в гене *JAK2* и уровнем гематокрита ( $p=0,000001$ ), АЧТВ (в сторону его повышения) ( $p=0,041$ ). По результатам нашего исследования выявлена корреляционная связь между уровнем мутации *JAK2* и увеличением эритроцитов и гематокрита. Также генетическая мутация *JAK2* влияет на функциональные характеристики эритроцитов: показано, что высокая аллельная нагрузка приводит к снижению скорости полной дезагрегации, увеличению прочности эритроцитарных агрегатов, ухудшению деформирующих свойств эритроцитов, подобные изменения ведут 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 острое нарушение мозгового кровообращения. Необходимо отметить такой важный показатель, как фибринолитическая активность. По данным корреляционного анализа в группе исследования в целом выявлена отрицательная корреляция между уровнем аллельной нагрузки *JAK2* и фибринолитической активностью ( $r=-0,27$ ,  $p<0,05$ ) - чем выше аллельная нагрузка, тем ниже фибринолитическая активность.

Обнаружена положительная корреляция между мутацией V617F в гене *JAK2* и уровнем эритроцитов и гематокрита в группе исследования в целом – чем выше аллельная нагрузка, тем выше уровень эритроцитов ( $r=0,49$ ). В группах ЭТ и ИП аллельная нагрузка *JAK2* положительно коррелировала с уровнем эритроцитов ( $r=0,43$  и  $r=0,31$  соответственно), в группе ПМФ этой корреляции нет. Также во всех трех типах МПЗ корреляционной связи аллельной нагрузки *JAK2* с уровнем тромбоцитов и лейкоцитов не выявлено.



## ВЫВОДЫ

1. Выявление ишемической цереброваскулярной патологии более чем у 58% пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями, свидетельствует об их причинно-следственных взаимоотношениях. Миелопролиферативные заболевания могут выступать как фактор риска развития острой (20%) и хронической (38%) цереброваскулярной патологии.
2. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях: молодой возраст (средний возраст 46 лет); выраженный астенический синдром (91%); превалирующий цефалгический синдром (в 66%); значительная представленность (до 50%) МРТ-изменений вещества головного мозга, часто не проявляющих себя клинически («немых очагов»).
3. У всех пациентов с миелопролиферативными заболеваниями имеются признаки поражения вещества мозга. Локализация очагового поражения головного мозга при миелопролиферативных заболеваниях характеризуется изменениями в субкортикальных отделах в 38% случаев.
4. Протромбогенное состояние крови и эндотелиальная дисфункция в отсутствие выраженных сосудистых заболеваний, а также частые ишемические очаги в веществе мозга подтверждают реализацию цереброваскулярной патологии по типу гемореологической микроокклюзии.
5. Установлена генетическая детерминированность цереброваскулярных осложнений при миелопролиферативных заболеваниях – так, маркерная мутация V617F в гене *JAK2* ассоциирована с развитием очаговых изменений в головном мозге (до 80%), с влиянием как на фибринолитическую систему крови в целом, так и на снижение фибринолитического потенциала сосудистой стенки ( $p=0,045$ ). Наибольшая представленность тромботических осложнений в группе с истинной полицитемией достоверно коррелирует с распространённостью и уровнем аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* ( $p=0,003$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм обследования пациентов с миелопролиферативными заболеваниями для оценки состояния «цереброваскулярного» статуса рекомендовано включение магнитно-резонансной томографии головного мозга.
2. Для определения тактики лечения пациентов, страдающих цефалгическим синдромом, целесообразно использование шкалы «Способ дифференцировки вида головной боли при миелопролиферативных заболеваниях», что позволит минимизировать дополнительные диагностические мероприятия.
3. Совместное ведение пациентов с миелопролиферативными заболеваниями не только гематологами, но и неврологами обязательно при выявлении цереброваскулярной симптоматики.
4. Расширенное гематологическое обследование пациентов с сосудистыми эпизодами в молодом возрасте, а также при отсутствии у пациентов артериальной гипертензии, атеросклероза, кардиальной патологии.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танащян М.М. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**, – 2014, – Т. 8, № 2, – С. 41-45.
2. Tanashyan M.M. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from ph- negative myeloproliferative disease / М.М. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, А.А. Shabalina, А.А. Raskurazhev, O.V. Lagoda, I.N. Subortseva, A.L. Melikyan // **Cerebrovascular diseases extra**, Karger (Switzerland), – Vol. 6, № 3, – P. 66-70.
3. Меликян А.Л. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста) / А.Л.Меликян, И.Н.Суборцева, А.М.Ковригина, Т.И.Колошейнова, А.О.Абдуллаев, П.И.Кузнецова, А.Б.Судариков, С.М.Куликов // **Терапевтический архив**. – 2016. – №7. – С. 25-30.

4. Танащян М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, А.Л. Меликян // **Гематология и трансфузиология**. – 2016. – Том 61. №3. – С. 46-50.
5. Танащян М.М. Клинические особенности цереброваскулярной патологии при рh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2016. – Том 25. – №5. – С.54-57.
6. Танащян М.М. Хроническая ишемия мозга у пациентов с миелопролиферативной патологией / М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2017. – Том 26. –№3. – С. 21-25.
7. Танащян М.М. Острый ишемический инсульт и миелопролиферативные заболевания / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, А.Л. Меликян // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2014. №1. – С. 166-171.
8. Kuznetsova P.I. Cerebrovascular pathology in patients with myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O. V. Lagoda, A.A. Shabalina, A.O. Chechetkin, M.V. Krotenkova // *Cerebrovascular Diseases*. – 2015, Vol. 39, Suppl. 2, – P. 203.
9. Кузнецова П.И. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, А.Л. Меликян, О.В. Лагода, И.Н. Суборцева // *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. Приложение*. – 2015. – С. 44.
10. Кузнецова П.И. Состояние функции эндотелия у больных с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, А.О. Чечеткин, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, А.А. Шабалина // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2015. –№ 4. – С. 95.
11. Кузнецова П.И. Сосудистая патология головного мозга при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, Р.Б. Медведев, А.Л. Меликян, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, А.О. Чечеткин // *Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. Радиология*. – 2016. – Том 6. – С. 247.

12. Kuznetsova P.I. Acute and chronic cerebral vascular events in the setting of myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, I.N. Subortseva, A.O. Chechetkin, R.B. Medvedev, A.L. Melikhyan // Cerebrovascular Diseases. 2016. – Vol.41. – P. 13.
13. Кузнецова П.И. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, А.О. Чечеткин, Р.Б. Медведев, М.М. Танащян // Гематология и трансфузиология. 2016. – Т. 61. – №1. – С. 20.
14. Кузнецова П.И. Гемореологические особенности тромботических осложнений при миелопролиферативных заболеваниях // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Том 67. №3. С. 232-234.
15. Шабалина А.А. Диагностические лабораторные панели, используемые в неврологии / А.А Шабалина, М.В. Костырева, О.В. Глебова, Н.И. Щербакова, К.В. Антонова, В.В. Полещук, П.И. Кузнецова, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Том 61. №9. – С. 610-611.
16. Танащян М.М. Коморбидность на стыке ангионеврологической практики / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова // Медицинский вестник. – 2016. Том 24. № 745. – С. 14-15.
17. Танащян М.М. Рациональная фармакотерапия цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев // Атмосфера. Нервные болезни. – 2016. №3. – С. 3-6.
18. Миронов К.О. Частота обнаружения мутации V617A в гене JAK2 у лиц, перенесших ишемический инсульт / К.О. Миронов, Е.А. Дунаева, О.П. Дрибноходова, И.А. Ольховский, М.А. Столяр, А.С. Горбенко, Г.В. Грицан, А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, Г.А. Шипулин // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов. Под редакцией академика РАН В.И. Покровского. – 2017. – С. 75-76.
19. Kuznetsova P.I. Thrombotic complications in the setting of ph-negative myeloproliferative disorders / P.I Kuznetsova, A.A. Raskurazhev, R.B. Medvedev, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, M.M. Tanashyan // Cerebrovascular Diseases. – 2017. – P.19

20. Kuznetsova P.I. Ischemic stroke in the setting of ph-negative myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev, R.B. Medvedev, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, M.M. Tanashyan. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – P.19.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- (О)НМК – (острое) нарушение мозгового кровообращения  
 (Х)ЦВЗ – (хронические) цереброваскулярные заболевания  
 Амр – амплитуда агрегации эритроцитов  
 АТ-(АДФ, Адр) – агрегация тромбоцитов (под влиянием АДФ, адреналина)  
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
 ВСА – внутренняя сонная артерия  
 ДС – дуплексное сканирование  
 ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия  
 ИП – истинная полицитемия  
 МП – манжеточная проба  
 МПЗ – миелопролиферативные заболевания  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ПЗВД – потокзависимая вазодилатация  
 ПМФ – первичный миелофиброз  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 ТИА – транзиторная ишемическая атака  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий  
 ФА – фибринолитическая активность  
 ФфВ – фактор фон Виллебранда  
 ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия  
 АІ – индекс агрегации  
 Dімах – деформируемость эритроцитов  
 JAK2 – ген янус киназы  
 Ph – филадельфийская хромосома  
 Tf – скорость образования эритроцитарных монетных столбиков  
 Ts – скорость образования трехмерных агрегатов  
 $\gamma$  dis – скорость полной дезагрегации