

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА ПОЛИНА ИГОРЕВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.21 – Гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор

М.М. Танашян,

доктор медицинских наук

А.Л. Меликян

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. <i>Исторический аспект представлений о развитии миелопролиферативных заболеваний</i>	10
1.2. <i>Современные представления об этиологии и патогенезе возникновения миелопролиферативных заболеваний</i>	14
1.3. <i>Клинические проявления миелопролиферативных заболеваний</i>	17
1.4. <i>Патогенез тромботических осложнений при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях</i>	20
1.5. <i>Роль сосудистой стенки в патогенезе тромбозов</i>	24
1.6. <i>Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях</i>	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. <i>Клиническая характеристика больных</i>	30
2.2. <i>Инструментальные методы исследования</i>	36
2.3. <i>Лабораторные методы исследований</i>	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Оценка клинического состояния обследованных больных	43
3.1.1. <i>Общесоматический статус больных</i>	43
3.1.2. <i>Оценка неврологического статуса обследованных больных</i>	49
3.2. Характеристика цереброваскулярной патологии в группе исследования	52
3.2.1. <i>Начальные проявления цереброваскулярной недостаточности</i>	52
3.2.2. <i>Выраженные проявления хронической ишемии мозга</i>	55
3.2.3. <i>Острое нарушение мозгового кровообращения</i>	61
3.3. Характеристика пациентов по данным инструментальных методов исследования	69
3.3.1. <i>Оценка ангионейровизуализационных данных</i>	69
3.3.2. <i>Оценка резервных возможностей и регуляторной функции сосудистой стенки</i>	74
3.3.3. <i>Оценка показателей гемореологии и гемостаза</i>	78
3.3.4. <i>Оценка взаимосвязи мутаций в гене JAK2 с клиническими и лабораторными характеристиками</i>	80
3.4. Клинические примеры	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Цереброваскулярная патология была и остается самым распространенным и социально значимым заболеванием в мире. Среди многообразия причин, приводящих к дисциркуляции в головном мозге, одно из главных мест занимают нарушения гемореологии и гемостаза[13]. Современные данные подтверждают концепцию дизрегуляции гемореологии и гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемических инсультов. Все ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК) протекают на фоне повышения свертывающих, депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови и дисфункции эндотелия. К подобным изменениям могут приводить в том числе различные заболевания крови, связанные с усиленной пролиферацией форменных элементов крови и нарушением баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови. Одним из таких состояний являются миелопролиферативные заболевания (МПЗ), возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Основным проявлением миелопролиферативных заболеваний зачастую является патологическое увеличение количества циркулирующих форменных элементов крови в периферическом русле, что и обуславливает разнообразную клиническую картину среди данной группы пациентов. Также необходимо отметить, что важное дифференциально-диагностическое значение имеют мутации в гене *JAK2*, что подтверждает

клональный характер МПЗ. Классические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (в зависимости от превалирования пролиферации того или иного ростка) следующие:

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) – характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с превалированием эритроидного ростка, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F в гене *JAK2*.

Эссенциальная тромбоцитемия (первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз) – повышение числа крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитоз в периферической крови ($>450 \times 10^9/\text{л}$), а также клинические эпизоды тромбозов и/или кровотечений.

Первичный миелофиброз – характеризуется фиброзом костного мозга, гепато-спленомегалией (следствие экстрамедуллярного гемопоэза) и симптомами опухолевой интоксикации.

По данным различных авторов дебютом МПЗ в 40% случаев бывают тромбозы различной локализации – как артериальные, так и венозные. Ведущую роль в патогенезе тромбозов играют изменения 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 малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга, так и к тромбозу магистральных артерий головы с развитием обширных инфарктов и клиникой нарушений мозгового кровообращения.

Работ, посвященных неврологическим расстройствам при МПЗ, очень мало. Такая непопулярность этой темы обусловлена отсутствием достаточной информативной базы, неполным обследованием пациентов, отсутствием

взаимодействия в ведении этих больных гематологической и неврологической служб. Вместе с тем, именно раннее выявление риска тромботических осложнений определяет прогноз, а иногда и исход таких осложнений, как тромбозы венозных синусов, транзиторные ишемические атаки, острые и хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ).

Выявление факторов риска развития цереброваскулярной патологии у больных с миелопролиферативными заболеваниями позволит выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректорной терапии.

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 пациенты с верифицированным диагнозом Rh-негативное миелопролиферативное заболевание.

Обследование пациентов проводилось однократно и включало в себя: клинико-неврологический осмотр, взятие образцов крови для лабораторного и молекулярно-генетического тестирования, выполнение диагностических мероприятий, направленных на выявление эндотелиальной дисфункции, исследование вещества головного мозга спомощью магнитно-резонансной томографии, а также исследования сосудистого бассейна на интра- и экстракраниальном уровне с помощью магнитно-резонансной ангиографии.

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.

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.

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); «YoungInvestigatorAward» в рамках конференции Eurostroke Conference (Венеция, 2016).

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.

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 источника литературы и 20 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Исторический аспект развития представлений о миелопролиферативных заболеваниях

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются глобальной проблемой современного здравоохранения и относятся к ведущим причинам смертности населения России и всего мира [12]. По данным исследователей University of Washington доля летальных исходов при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения составляет до 11.13% [146], что делает эту патологию второй по распространенности причиной смерти в мире [108]. Высокая доля инвалидизации и смертности, а также значимая социальная составляющая (моральные, финансовые аспекты) обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов сосудистой патологии головного мозга.

Недостаточно освещенным в литературе остается вопрос об этиопатогенетических факторах развития недостаточности мозгового кровообращения [16] - как правило, это состояние ассоциировано с сосудистым анамнезом (гипертоническим, атеросклеротическим), но встречаются ситуации, когда изолированные гемореологические нарушения приводят к изменениям мозгового кровотока.

Одной из причин формирования недостаточности мозгового кровообращения являются различные заболевания кроветворной системы, в частности, состояния, ведущие к изменению количества и качества форменных элементов крови – миелопролиферативные заболевания (МПЗ) [149].

Миелопролиферативные заболевания представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки и сопровождаются изменением показателей периферической крови. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 года к МПЗ относят несколько нозологических форм. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер - филадельфийская хромосома (Ph) - и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные)[54]. Классическими распространенными Ph-негативными МПЗ являются истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) [139].

К редким формам Ph-негативных МПЗ относятся «хроническое миелопролиферативное заболевание – неклассифицируемое» (ХМПЗн), хронический эозинофильный лейкоз, болезнь тучных клеток (мастоцитоз), хронический нейтрофильный лейкоцитоз. Данная работа посвящена изучению пациентов с ИП, ЭТ и ПМФ в связи с тем, что эти нозологические формы из группы Ph-негативных МПЗ встречаются гораздо чаще остальных и связаны с высоким риском развития тромботических осложнений [138] (Рис.1).

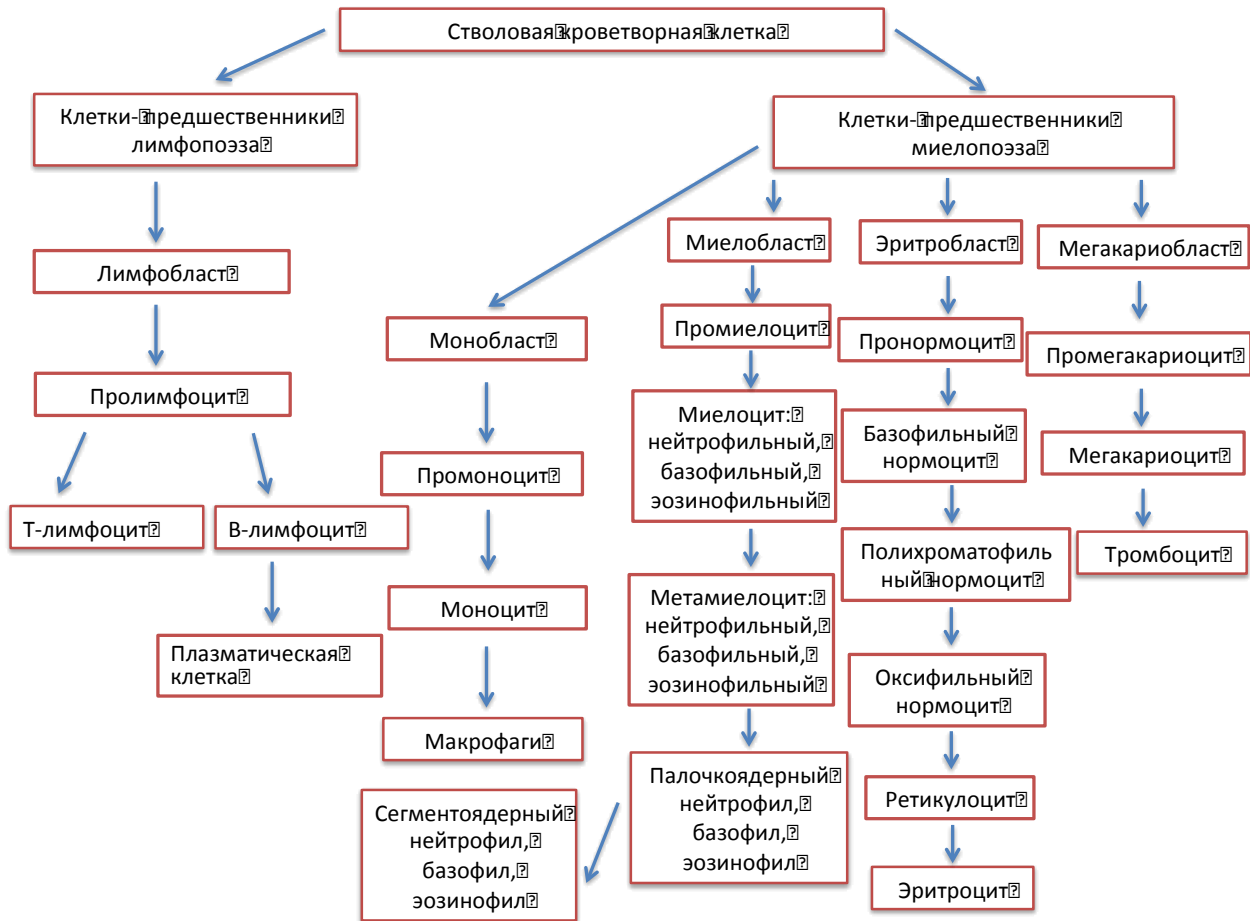


Рисунок 1. Схема гемопоэза

(адаптировано из «Клиническая онкогематология» Волкова М.А., 2001)

Описания синдромов, напоминающих по структуре МПЗ, появились вначале XIX века, и одним из первых, опубликовавших свое наблюдение, был Альфред Вельпо. В 1827 году во Франции он представил историю болезни 63-летнего садовника с гепатоспленомегалией и кровью, напоминавшей по консистенции «овсяную кашу» [122; 123]. Первые описания диагноза появились в 1845 году, когда почти одновременно представили свои наблюдения Джон Беннет в Эдинбурге, описавший 28-летнего кровельщика, и Рудольф Вирхов, описавший 50-летнего повара в Берлине [30]. Оба пациента погибли через 2 года от начала развития клинической симптоматики, на аутопсии были выявлены большая селезенка и необычная консистенция крови, которые Вирхов в своей работе назвал «белой кровью», а Д. Беннет дал название «лейкоцитемия» [150]. К концу XIX века в медицинских изданиях по

всему миру появились публикации клинических случаев пациентов с увеличенным количеством форменных элементов крови в сочетании с увеличенной селезенкой. Луи Анри Вакез во Франции в 1892 году описал случай мужчины средних лет с эритроцитозом, гепатоспленомегалией и гиперемией лица [133]. В 1899 году в США Ричард Кабот описал несколько подобных случаев, и позднее в Англии, в 1903 году, Вильям Ослер назвал это заболевание «истинная полицитемия» [34; 115]. На рубеже XX века Ослер, Тюрк и Паркс-Вебер представили детальное описание истинной полицитемии, которое было очень схоже с лейкоемией [119; 107]. В 1934 году австрийцы Эмиль Эпштейн и Альфред Гедель описали клинический случай пациента с «экстремально» высоким уровнем тромбоцитов, отсутствием «панмиелоэоза» (увеличения в периферической крови всех ростков кроветворения), спленомегалией и назвали этот случай «геморрагическая тромбоцитемия» (впоследствии этот термин был изменен на «эссенциальная тромбоцитемия»)[59]. В 1951 году Уильям Дамешек, выдающийся американский гематолог, основавший журнал «Blood», сгруппировал хронический миелолейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и миелофиброз и дал этим заболеваниям название – «хронические миелопролиферативные заболевания»[49; 140]. В 1960 году Питер Новел и Дэвид Хангерфорд в Филадельфии описали аномально маленькую акроцентрическую хромосому, которая напоминала Y-хромосому, у двух пациентов, страдающих «хронической гранулоцитарной лейкоемией» [112]. В 1967 году Филипп Фиалков показал, что хронический миелолейкоз – это клональное заболевание на уровне стволовой клетки костного мозга [69]. Впоследствии его коллеги, усовершенствовав технику генетического анализа, смогли подтвердить клональную природу заболевания также и для истинной полицитемии, первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии [68]. В 1972 году Джанет Роули в Чикаго описала морфологические изменения филадельфийской хромосомы, в частности, что это результат реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами [126]. В последующие годы был

открыт химерный белок Bcr-Abl приводящий к активации путей внутриклеточной передачи сигнала, что делает клетку нечувствительной к воздействию факторов роста и тем самым вызывает ее избыточную пролиферацию [73]. Этот белок – объединение генов тирозинкиназы (Abl) 9-й хромосомы с геном (Bcr) 22-й хромосомы [129; 29]. Открытия генной природы нарушения нормального созревания клеток в костном мозге существенно изменило наши представления об этиологии, патогенезе и закономерностях развития нарушений миелоидной пролиферации. Драматическим переворотом в изучении Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний стало открытие в 2005 году мутации внутриклеточной сигнальной молекулы Янус киназы 2 (Jak2) [120], а затем - мутации гена рецептора тромбопоэтина (MPL), которые вывели на новый уровень понимания патобиологии ИП, ЭТ, ПМФ [82; 124].

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе возникновения Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний

Этиология возникновения миелопролиферативных заболеваний до конца не изучена. Ведущей гипотезой является воздействие внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [84]. Повышенная чувствительность гемопоэтических клеток-предшественников (среди пациентов с ИП, ЭТ и ПМФ) к различным факторам роста привела к появлению множества исследований внутриклеточных сигнальных путей, которые могли бы лежать в основе биогенеза Ph-негативных МПЗ. Подобные исследования и привели к открытию вышеназванной мутации в гене V617F в гене JAK2. ИП – самая часто встречающаяся нозология среди Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний - берет свое начало из одного предшественника гемопоэтических клеток. Основной механизм развития заболевания заключается в способности формировать эритроидные колонии в отсутствие экзогенного

эритропоэтина [125], синтезируемого почками и повышающегося в условиях анемии и/или гипоксии. Эритропоэтин имеет важное дифференциально-диагностическое значение при определении первичного или вторичного генеза эритроцитоза. Первичный эритроцитоз может возникать вследствие наследственных эритремий или ИП. Вторичный эритроцитоз развивается в результате гипоксии, инфекций, после операций, травм, на фоне заболеваний печени, почек, легких, злокачественных опухолей, у курильщиков. Эритроидный клон обладает гиперчувствительностью к различным стимулирующим цитокинам (инсулин-подобный стимулирующий фактор-1, интерлейкин-3, гранулоцитарный колонийстимулирующий фактор [45]. Это происходит в результате внутриклеточной дизрегуляции белков, участвующих в сигнальных путях рецепторов цитокинов [90]. Результатом этих сложных взаимодействий микроокружения клетки является неконтролируемый рост количества эритробластов, которые созревают до эритроцитов и попадают в кровяное русло из костного мозга в большом количестве [144; 130; 48; 135]. ЭТ также развивается в результате нарушения микроокружения клетки, нечувствительности к факторам роста, эритропоэтину, тромбопоэтину с последующим формированием патологического мегакариоцитарного клона. Патогенез ПМФ, как и при ИП и ЭТ, заключается в клональной пролиферации [8]. Патологические мегакариоциты активно продуцируют различные цитокины, что ведет к стимуляции фибробластов и развитию фиброза костного мозга. Одновременно нарушается связь клеток костного мозга с микроокружением, что в свою очередь ведет к появлению очагов гемопоэза вне костного мозга (чаще всего в селезенке и печени) [43]. Все три типа Ph-негативных МПЗ объединяет схожие этиологические факторы и патогенез, основное место в которых принадлежит гену тирозин киназы (*JAK2*). Члены семейства Янус-киназ насчитывают 4 подтипа ферментов, все из которых имеют два активных домена. Наличие двух похожих по строению, но противоположных по функции доменов в одной тирозинкиназе, напоминает римского бога Януса, который имел два лица и смотрел одновременно в обе

стороны, олицетворяя изменчивость относительно обстоятельств. Благодаря такой схожести с двуликим Янусом тирозинкиназы были названы Янус-киназами. Эти белки служат промежуточными звеньями между рецепторами на мембране клетки и сигнальными молекулами. Когда определенные цитокины или факторы роста: тромбопоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) - связываются с рецепторами JAK-киназ на поверхности клетки, последние активируются (фосфорилируются). Далее происходит последовательная активация белков семейства STAT (Signal transducers and activators of transcription), которые являются белками-посредниками, обеспечивающими ответ клетки на сигналы, поступающие от интерлейкинов и различных факторов роста [18].

При появлении у пациента мутации *JAK2* (V617F или в экзоне 12), клеточные сигналы активируются автономно, независимо от связывания цитокина со своим рецептором, нарушая процесс новообразования клеток [127; 65]. На сегодняшний день нет данных о том, какие процессы вызывают данную мутацию, существует предположение о влиянии окружающей среды, общего генетического фона человека, устойчивость генотипа к изменениям среды.

Открытие мутации *JAK2* V617F улучшило понимание патогенеза ИП, ЭТ и ПМФ, но этиология ЭТ и ПМФ без мутации *JAK2* V617F по-прежнему остается неясной [1]. Известно, что большинство пациентов с ЭТ и ПМФ без мутации *JAK2* V617F имеют, тем не менее, клональный гранулоцитопоз [121]. В настоящее время наличие этой мутации является одним из диагностических критериев Ph-негативных МПЗ [81], встречающаяся у двух из трех пациентов с МПЗ [28] и в 98% случаев ИП [117; 151]. Важное значение имеет не только сам факт наличия указанной генетической альтерации, но и относительное количество клональных элементов, несущих мутацию (т.н. «аллельная нагрузка»). Этот фактор играет роль и в оценке эффективности проводимой терапии. Помимо мутации *JAK2* у больных МПЗ выявляют мутации гена *MPL* (ген рецептора тромбопоэтина) и мутации гена *CALR*

(кальретикулина) имеет важное диагностическое и прогностическое значение [143]. Так, пациенты с мутацией CALR имеют благоприятный прогноз в сравнении с больными с JAK2- или MPL-мутациями [136; 109; 9; 89].

Среди «классических» Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний ИП и ЭТ — наиболее «доброкачественные» заболевания, которые существенно не сокращают продолжительность жизни. Тем не менее, у большинства пациентов в течение болезни возникают те или иные осложнения, связанные с нарушением гемореологии и гемостаза [58]. У трех рассматриваемых нами заболеваний (ИП, ЭТ, ПМФ) есть несколько общих свойств: происхождение из мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, относительно нормальное созревание клеток и значительное сходство клинических проявлений в виде тромбогеморрагических осложнений. Для ПМФ, ИП и ЭТ характерна эволюция в постполицитемический и посттромбоцитомический миелофиброз и способность заканчиваться острым миелобластным лейкозом [141].

Согласно данным клиники Мэйо, продолжительность жизни от момента постановки диагноза для пациентов старше 60 лет с эссенциальной тромбоцитемией составляет около 20 лет, для пациентов с истинной полицитемией — 14 лет, первичным миелофиброзом — 6 лет. Для людей моложе 60 лет — 33, 24, 15 лет, соответственно [70].

1.3. Клинические проявления миелопролиферативных заболеваний

Истинная полицитемия (ИП; эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с пролиферацией в большей степени эритроидного ростка кроветворения, повышением уровня гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз) [11]. Заболеваемость ИП по данным международных

исследований составляет 2,5 пациента на 100 тыс. населения в год [134]. В 98% случаев заболевания пациенты являются носителями мутации JAK2V617F. Для ИП характерны два синдрома. *Плеторический* (от слова «плетора» – полнокровие) – увеличение массы эритроцитов в периферической крови, приводящее к изменениям в микроциркуляторном русле с развитием жжения в пальцах рук (эритромелалгия), головокружения, головных болей, астенического синдрома. При осмотре кожа гиперемирована (из-за чего лицо пациента с истинной полицитемией принимают за злоупотребляющего алкогольными напитками). Основные осложнения заболевания – артериальные и венозные тромбозы различной локализации. *Миелопролиферативный* синдром развивается в результате гиперплазии трех ростков кроветворения. Проявляется гриппоподобным синдромом (ломотой в костях, повышением температуры, слабости, потливости). Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена [10], что проявляется в виде мочекишечного диатеза, образования камней в почках, подагры [118].

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное Rh-негативное миелопролиферативное заболевание с повышенной пролиферацией мегакариоцитов, тромбоцитозом в периферической крови. Основное проявление заболевания - артериальные и венозные тромбозы, при экстремально высоких цифрах тромбоцитов – парадоксальные кровотечения в результате функциональной недостаточности тромбоцитов. Данные о заболеваемости и распространенности в России отсутствуют. По данным зарубежных регистров заболеваемость составляет приблизительно 1,5 - 2,5 : 100 000 населения [100]. Диагноз эссенциальной тромбоцитемии как правило устанавливается при наличии стойкого тромбоцитоза ($>450 \times 10^9/\text{л}$) в анализах крови в течение нескольких лет, перенесенные тромбозы, особенно необычных локализаций и особенно у лиц молодого возраста; обнаружения точечной мутации JAK2 V617F (встречается в 60% случаев) или в гене

рецептора тромбопоэтина MPL, отсутствия причин вторичного тромбоцитоза (на фоне инфекционных заболеваний, перенесенных оперативных вмешательств, заболеваний печени, почек) (Табл 1).

Таблица 1.

Диагностические критерии ВОЗ для ИП, ЭТ и ПМ (2008 г.)

(с сокращениями, адаптировано из Tefferi A. et al., 2009 [142])

	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
«Большие» критерии	1. Уровень Hb > 185 г/л (м), > 165 г/л (ж)	1. Число тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$	1. Пролiferация мегакариоцитов и атипия, ассоциированная с фиброзом или (при отсутствии последнего) повышением клеточного содержания костного мозга, гранулоцитарной пролиферацией и снижением эритропоэза.
	2. Наличие мутации JAK2V617F	2. Пролiferация мегакариоцитов (зрелая морфология) Отсутствие пролиферации гранулоцитарного или эритроидного ростка 3. Исключены: ХМЛ, ИП, ПМФ, МДС. 4. Наличие мутации JAK2V617F или иного клонального маркера или отсутствие данных за реактивный тромбоцитоз	2. Исключены: ХМЛ, ИП, МДС. 3. Наличие мутации JAK2V617F или иного клонального маркера или отсутствие данных за реактивный фиброз костного мозга
«Малые» критерии	1. Пролiferация всех трех ростков кроветворения в костном мозге 2. Уровень эритропоэтина ниже нормы		1. Лейкоэритробластоз 2. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови 3. Анемия 4. Пальпируемая селезенка

Примечания: Hb – гемоглобин; ХМЛ – хронический миелолейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; м – мужчины; ж – женщины.

Первичный миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз, миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает de novo, с постепенным развитием фиброза костного мозга, гепато-спленомегалией (вследствие экстрамедуллярного гемопоэза), симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови. Заболевание

длительно протекает бессимптомно. Зачастую признаки заболевания обнаруживаются при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу другой патологии. ПМФ проявляется несколькими синдромами [6]: опухолевой интоксикации – прогрессирующая слабость, субфебрильная температура, боли в костях, зуд кожи, опухолевой пролиферации – анемический синдром, инфекционные осложнения, геморрагический, синдром портальной гипертензии. При длительном течении заболевания у больных могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатические узлы, легкие, плевра, брюшина, спинной и головной мозг, кожа, мягкие ткани конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов; анемический синдром. Основной причиной ухудшения состояния пациента являются тромбозы и тромбоземболии сосудов различных органов и тканей, тромбозы периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения [27]. Как видно из вышеизложенного, все три нозологии объединены основным клиническим проявлением – венозными и артериальными тромбозами, которые зачастую являются дебютом заболеваний.

1.4. Патогенез тромботических осложнений при миелопролиферативных заболеваниях

Основные причины смертности среди пациентов с МПЗ – это артериальные и венозные тромбозы различной локализации, трансформация гематологической патологии в миелофиброз или в острый миелоидный лейкоз [19].

Патогенез тромбозов при МПЗ сложен. Большое значение имеют такие факторы риска, как возраст, тромбозы в анамнезе, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, гепатоспленомегалия, наличие которых существенно увеличивает риск тромбозов в течение болезни [86]. Отклонения в гемограмме при МПЗ заключаются не только в увеличении количества форменных

элементов крови в результате продукции патологического клона костным мозгом с сохранным уровнем дифференцировки, но и в изменении их качества, т.е. ухудшению их функциональных свойств. Особенностью протромботического состояния крови является экспрессия прокоагулянтных и протеолитических ферментов крови, секреция воспалительных цитокинов и молекул адгезии [44]. Наряду с морфологическими и функциональными изменениями клеток крови изменяется эндотелий, повреждаемый провоспалительными цитокинами, повышенной вязкостью крови и выделяемыми лейкоцитами эластазой, катепсином-G и миелопероксидазой. Активированные тромбоциты запускают каскад реакций в крови, в результате которого они осаждаются на стенке сосуда вместе с лейкоцитами, а это в свою очередь создает условия функционально измененным эритроцитам также оседать на поверхности формирующегося тромба. Недавние исследования показывают, что у пациентов, страдающих МПЗ, в кровяном русле циркулируют активированные тромбоциты, экспрессирующие на своей поверхности P-селектин и тканевой фактор тромбоцитов [21; 64].

Наряду с протромбогенным состоянием плазмы, в которой повышено содержание индукторов агрегации тромбоцитов [83], также и клеточный состав крови обеспечивают каскад реакций, ведущих к уменьшению атромбогенного потенциала сосудистой стенки, что зачастую связано с носительством мутации в гене *Jak2* [116; 17; 153]. Высокий уровень гематокрита может увеличивать риск тромбозов разными путями. На низких скоростях сдвига в венозном русле главным образом играет роль увеличение вязкости, а при высоких скоростях сдвига в артериальном русле увеличение массы эритроцитов оттесняет тромбоциты к сосудистой стенке и создает дополнительные условия для их агрегации. У пациентов с МПЗ отмечаются биохимические нарушения в структуре мембран эритроцитов в сторону снижения их деформируемости, что создает дополнительные условия для агрегации эритроцитов и нарушению движения в микроциркуляторном русле

[145]. Увеличение адгезии эритроцитов к субэндотелиальному белку ламинину также связано с мутацией *JAK2*[51].

Говоря о прокоагулянтном состоянии крови, необходимо упомянуть о лейкоцитах, в частности – нейтрофилах, которые фенотипически изменены в результате общих функциональных отклонений на фоне МПЗ. Нейтрофилы играют одну из ключевых ролей в воспалительной реакции и в активации коагуляционного каскада крови [63]: высвобождение протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), экспрессия CD11 на их поверхности активируют тромбоциты, переводя их в активное состояние, а в дальнейшем происходит адгезия лейкоцитов с тромбоцитами и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегата [98]. По последним данным, прием антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты) может ингибировать взаимодействие между лейкоцитами, нейтрофилами и тромбоцитами [62]. В настоящий момент продолжаются исследования влияния генетической мутации *JAK2* на прогноз в отношении тромбозов [52].

Существуют шкалы для стратификации риска развития тромботических осложнений [137] для ИП(наиболее значимыми факторами риска являются возраст >60 лет, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и тромботические события в анамнезе. По наличию / отсутствию факторов риска выделяют низкую и высокую группы риска), а также ЭТ разработанная ВОЗ (2012 год) международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ TheInternationalPrognosticScoreforET (IPSET-thrombosis) [25].

Пациентам с низким уровнем риска возникновения тромботических осложнений рекомендовано проводить гемозксфузию и прием антиагрегантов, для пациентов с высоким риском рекомендовано назначение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, интерфероны). Для эффективной тактики ведения пациентов основной задачей является отнесение пациента в ту или иную группу риска тромботических осложнений, так как порой это единственное клинически значимое проявление МПЗ. В исследовании,

посвященном использовании низких доз аспирина у больных истинной полицитемией ECLAP (The European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycytemia Vera), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний насчитывала 41%, из них 15% - острый коронарный синдром, 8% - застойная сердечная недостаточность, 8% - ишемический инсульт, 8% - тромбоэмболия легочных артерий. Общее число тромбозов (артериальных и венозных) - 3,8 на 100 человек ежегодно [47]. В проспективном исследовании пациентов с эссенциальной тромбоцитемией тромбозы встречались от 2% до 4% [76], и распространенность артериальных тромбозов встречалась в 3 раза чаще, чем венозных. Это подтверждается данными других исследований, насчитывавших более восьмисот пациентов с диагнозом эссенциальная тромбоцитемия [38], а также исследований (Polycythemia Vera Study Group - PVSG), проведенными среди пациентов с истинной полицитемией [35]. В то же время, у пациентов, страдающих миелопролиферативными заболеваниями, часто встречаются тромбозы селезеночных вен. В большом проспективном исследовании, в котором приняли участие 1062 пациента с синдромом Бадда-Киари и 855 пациентов с венозными тромбозами в системе портальной вены, распространенность среди них миелопролиферативных заболеваний составила 41% и 31% соответственно [131]. Также необходимо отметить, что у пациентов с артериальными тромбозами магистральных артерий головы имеются тромботические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, проявляющиеся головными болями, головокружением, зрительными нарушениями, акроцианозом, эритромелалгией [57].

Тем не менее, в процессах тромбогенеза недостаточно лишь межклеточных и коагулянтных взаимодействий – одну из ключевых ролей играет дисфункция эндотелия.

1.5. Роль сосудистой стенки в патогенезе тромбозов

Эндотелий является основой для нормального функционирования кровеносных сосудов и имеет важное значение в поддержании атромбогенной активности сосудистой стенки и поддержании крови в жидком состоянии [91; 97; 147].

Ряд факторов у пациентов с МПЗ может изменить физиологическое состояние эндотелия и перевести его в патологическое – протромбогенное состояние. В частности, выделяемые активные формы кислорода и внутриклеточные протеазы, продуцируемые активированными нейтрофилами, могут потенцировать процессы деструкции в клетках эндотелия, формируя условия для усиления протромботического потенциала эндотелия. Постоянно циркулирующие маркеры активации эндотелия, такие как фактор фон Виллебранда, различные селектины, индуцирующие клеточную агрегацию [42], в сочетании со снижением продукции эндогенного оксида азота и активного взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием, приводят к развитию тромбозов [41].

Одной из основных причин развития сосудистой патологии при ИП является высокий уровень эритроцитов и увеличение вязкости, которые влияют на заболеваемость и смертность в результате тромботических осложнений [99]. С другой стороны, по существующим на сегодняшний день данным ни одно исследование не показало достоверной связи между увеличением числа тромбоцитов при ИП и ЭТ и развитием тромботических осложнений [53]. В проспективном исследовании (PrimaryThrombocythemia-1) была продемонстрирована связь между повышением уровня лейкоцитов (а не уровнем тромбоцитов) и развитием тромботических осложнений. Напротив, риск развития геморрагических осложнений увеличивался в 10 раз при увеличении количества тромбоцитов более $1250 \times 10^9/\text{л}$ [36]. Эти данные говорят о том, что одной из важных целей лечения больных МПЗ должна быть профилактика тромбозов, а также снижение уровня лейкоцитов ниже $15 \times 10^9/\text{л}$,

поскольку независимым риском возникновения артериальных тромбозов при МПЗ является лейкоцитоз [24; 152]. Таким образом, повышение уровня лейкоцитов, приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов и перевод эндотелия в протромбогенное состояние, а это, в свою очередь, создает предпосылки для активации тромбоцитов и формирования тромба [23; 96]. Согласно исследованиям, наличие мутации V612F в гене *JAK2* у пациентов с ИП увеличивает риск возникновения тромбозов, в частности, аллельная нагрузка более 75% была ассоциирована с более высоким риском возникновения кардиоваскулярных осложнений, по сравнению с теми, у кого уровень был ниже 25% [148]. По литературным данным у пациентов с ЭТ и ПМФ наличие мутации *V617F* увеличивает риск возникновения тромбозов как артериальных, так и венозных в два раза, однако данные противоречивы и требуют дальнейших исследований [94].

Наличие МПЗ у лиц женского пола сопровождается повышением риска (до 36%) самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока, по сравнению с 15% в популяции [75]. По данным исследований наряду с тромботическими осложнениями при МПЗ также встречаются геморрагические осложнения, ассоциированные с экстремально высоким уровнем тромбоцитов (более $1500 \times 10^9/\text{л}$), представленные самопроизвольно появляющимися экхимозами на коже, носовыми кровотечениями, меноррагией, кровоточивостью десен, желудочно-кишечными кровотечениями. В редких случаях эссенциальная тромбоцитемия дебютирует с внутримозгового кровоизлияния. Также по литературным данным существуют случаи вторичного кровоизлияния на фоне тромбоза венозных синусов [33].

1.6. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях

Сравнение полученных в нашей стране данных о распространенности сосудистых заболеваний мозга с зарубежными материалами затруднено из-за

различий в национальных классификациях цереброваскулярных заболеваний. В международной классификации болезней (МКБ-9 и МКБ-10) отсутствуют такие широко распространенные и активно изучаемые в России формы сосудистой патологии мозга, как гипертонические церебральные кризы, а также дисциркуляторная энцефалопатия [31].

Хроническая ишемия головного мозга клинически проявляется головной болью и/или астеническими жалобами, головокружением, снижением памяти [102]. Основанием для постановки диагноза является сочетание этих жалоб на фоне отягощенного «сосудистого» анамнеза (артериальная гипертония, атеросклероз МАГ) с очаговыми изменениями сосудистого генеза по данным МРТ. Существующая связь между гематологическими параметрами и цефалгическим синдромом подтверждает важную роль реологических свойств крови в патогенезе хронической ишемии головного мозга [56; 61; 66; 111]. Поскольку мозговое вещество является самым энергозависимым органом в нашем организме, особая потребность его в кислороде определяет отсутствие способности к энергетически значимому объёму анаэробного метаболизма. В результате высочайшей потребности нейронов в кислороде и глюкозе дисбаланс взаимодействия кровь-сосудистая стенка нарушает доставку питательных веществ, что быстро сказывается на уровне метаболизма в тканях мозга [2].

Известно, что при ИПи ЭТ головная боль нередко является манифестом заболевания [72]. Этиопатогенез развития вторичной головной боли при увеличении количества форменных элементов заключается в повышении вязкости крови, что ведет к увеличению гематокрита. В сочетании с изменениями свойств тромбоцитов и эритроцитов возникают нарушения на уровне микроциркуляторного русла, нарушается доставка кислорода и питательных веществ в ткани мозга, возникает хроническая ишемия головного мозга [22]. Головная боль – это распространенное состояние, с которым сталкиваются почти все люди в популяции хотя бы один раз в жизни. По результатам различных исследований, в Великобритании почти 18% населения

страдает головной болью – причем наибольшее часто встречающимися подтипами являются мигрень [132] и хроническая головная боль напряженного типа [128; 88]. Данные немногочисленных исследований, посвященных распространенности головной боли среди пациентов с МПЗ, разнятся. От 4% до 39% пациентов хотя бы раз испытывали головные боли после постановки диагноза МПЗ. Есть данные о том, что хроническая головная боль встречается у них в два раза чаще, чем в популяции. Все последние исследования, посвященные цефалгическому синдрому, базируются на стандартных опросных листах «международного общества по головной боли» [77], которые включают в себя некоторые подтипы, но не дают точного ответа, является ли головная боль ассоциированной с МПЗ. На практике врачами ставится диагноз вторичная головная боль на фоне МПЗ в том случае, если эта боль ассоциирована с диагнозом МПЗ и регрессирует в течении 3-4 месяцев от начала эффективного лечения [85]. Боль часто описывается как тянущая, давящая, пульсирующая, с внезапным началом, длительностью несколько часов. У части пациентов отмечались зрительные нарушения, схожие с аурой, в связи с чем головные боли на фоне МПЗ сложно дифференцировать с мигренозными головными болями. Тем не менее, можно сказать, что ассоциированная с МПЗ головная боль характеризуется постепенным началом, в отличие от мигренозных болей, которые развиваются внезапно [105], усиление головных болей ассоциировано с обострением гематологического заболевания (повышения количества форменных элементов крови) [80]. Возможные причины связаны с изменением функциональных свойств форменных клеток крови: повышением чувствительности серотониновых рецепторов тромбоцитов [40], увеличением уровня серотонина в плазме [79], повышением уровня аденозиндифосфата (АДФ) [74]. Рядом исследователей показано, что дисфункция тромбоцитов играет значительную роль в патогенезе цефалгического синдрома [101]. Увеличение агрегации тромбоцитов приводит к нарушению функциональных свойств микроциркуляторного русла, что подтверждается исследованиями, в

которых изучался повышенный уровень тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и их влияние на вязкость крови [78].

Таким образом, можно отметить, что нарушение микроциркуляции в результате увеличения вязкости крови ведет на начальных этапах к хронической ишемии головного мозга. В последующем, при отсутствии лечебных и профилактических мероприятий происходит усугубление дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем крови, усиление протромбогенного потенциала, дисфункции эндотелия. Это приводит к тромбозам как микро, так и макрососудов, нарушая церебральную гемодинамику[7]. При срыве компенсаторных механизмов эндотелия возникает гипоперфузия – острая ишемия тканей головного мозга – инсульт.

Согласно современной концепции гетерогенности ишемических инсультов, разработанной в Научном центре неврологии, основные подтипы нарушения мозгового кровообращения встречаются со следующей частотой: атеротромботический – 34% (артериоартериальные эмболии – 13%, тромбозы мозговых сосудов – 21%); кардиоэмболический – 22%; гемодинамический – 15%; лакунарный – 22%; по типу гемореологической микроокклюзии – 7% [3; 4]. При этом необходимо отметить, что гемореологическая-гемостазиологическая составляющая в той или иной мере присутствует при всех патогенетических подтипах ишемических НМК, являясь исключительно важной компонентой всех механизмов развития инсульта [14].

На сегодняшний день нет данных о патогенезе, течении и развитии цереброваскулярных заболеваний на фоне МПЗ, нет данных о преимущественных подтипах острых нарушений мозгового кровообращения, встречающихся среди пациентов с МПЗ, о клинических особенностях течения ЦВЗ и тактики ведения таких пациентов. Это обусловило наш выбор проведения исследования на данную тему.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем и методы исследования

Основой настоящей работы стали исследования особенностей течения цереброваскулярной патологии на фоне довольно редкой онкогематологической патологии – миелопролиферативных заболеваний.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач были проведены исследования вещества головного мозга, закономерностей появления очаговых изменений в глубоких и корковых отделах, биохимических и ультразвуковых маркеров эндотелиальной дисфункции, свертывающей и противосвертывающей систем крови, альтераций в гене JAK2, рассматриваемых как предикторы тромботических осложнений, а также комплексная оценка неврологической (включая оценку цефалгического синдрома как проявления хронического нарушения мозгового кровообращения) и соматической симптоматики. Создана база данных, включающая в себя различные характеристики пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Диагностические мероприятия были проведены с привлечением высокоинформативных и современных методов исследования, включая магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Всем пациентам проводилось детальное исследование параметров крови различных модальностей (системы гемореологии и гемостаза, эндотелиальной дисфункции, биохимических показателей). Молекулярно-генетическое тестирование было выполнено с привлечением методики полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» ('real-time' ПЦР).

2.1. Клиническая характеристика больных

В настоящей работе представлены результаты комплексного обследования больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний.

Клиническая часть работы выполнена в 1-м неврологическом отделении (общая ангионеврология) в ФГБНУ Научном центре неврологии (руководитель д.м.н., проф. Танащян М.М.).

Основная группа пациентов набрана в отделении стандартизации методов обследования и лечения ФГБУ Научного центра гематологии (руководитель д.м.н. Меликян А.Л.). Пациенты с ИП, ЭТ, ПМФ включались в исследование на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года. Для верификации диагноза использовались данные клинического осмотра, общего анализа крови, молекулярного или цитогенетического исследования определения наличия гена BCR/ABL1 и Филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы, t(9;22)), эритропоэтина, выполнения гистологического исследования костного мозга, степень фиброза костного мозга оценивалась согласно European consensus on grading bone marrow fibrosis [93], определения мутации JAK2V617F, CALR, MPL, ультразвукового исследования органов брюшной полости. Определение мутаций в гене JAK2 выполнялось с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ (руководитель д.б.н. Судариков А.Б.).

Общее количество обследованных больных – 169 пациентов в возрасте от 20 до 58 лет. Из них основную группу составили 104 пациента с установленным диагнозом Ph-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.

Больные наблюдались в ФГБНУ Научный центр неврологии и ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ с ноября 2013г. по май 2016г. В зависимости от подтипа Rh-негативных МПЗ (согласно критериям ВОЗ 2008г.) пациенты в группе исследования были разделены: с ЭТ – 39%, с ИП – 44%, ПМФ – 23%. (Рис 2.)

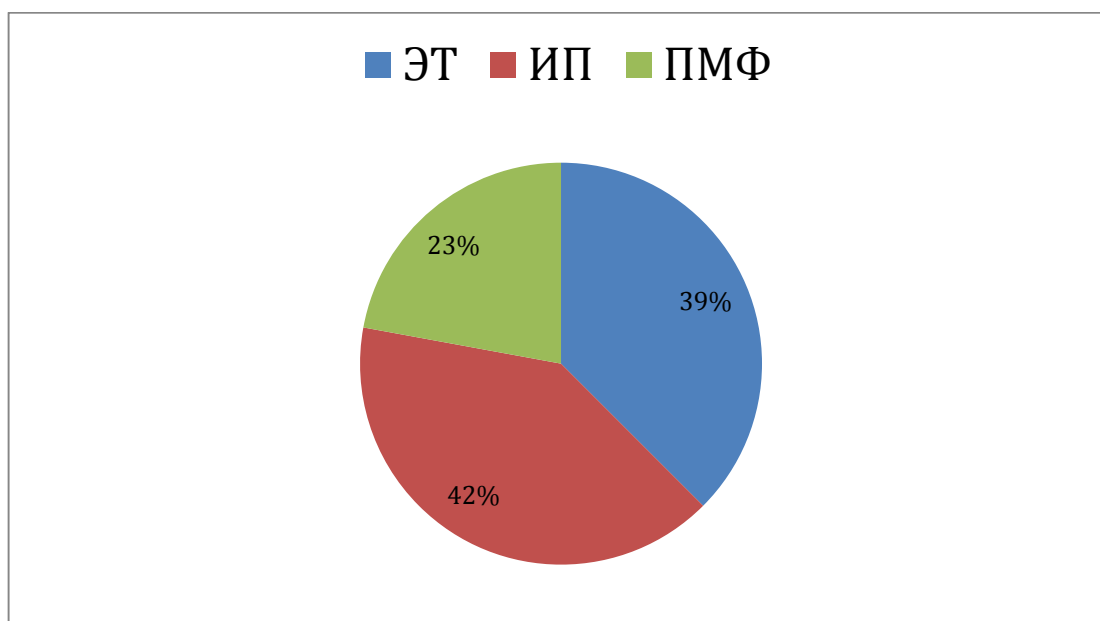


Рисунок 2. Распределение пациентов по группам МПЗ

Критериями включения в исследование являлось: наличие верифицированного диагноза МПЗ, возраст пациентов старше 18 лет, по шкале ECOG (0), согласие на исследование.

Критериями исключения для больных МПЗ являлась сопутствующая кардиальная патология (нарушение ритма, изменения клапанов сердца), артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, прием оральных контрацептивов (на момент исследования), отказ от участия в исследовании.

Для группы сравнения критериями включения являлось наличие цереброваскулярного заболевания (на фоне сосудистого анамнеза), возраст пациентов до 58 лет, согласие на исследование. Критериями исключения являлся возраст пациентов старше 58 лет, отказ от исследования. Группы

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, а также исследования сосудистого бассейна на интра- и экстракраниальном уровне.

Для оценки степени выраженности цефалгического синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Интенсивность головной боли по ВАШ от 1 до 10 баллов оценивали по степени выраженности болевого синдрома. Простая, удобная и широко используемая в повседневной практике шкала ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см. Пациенту предлагают сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли – 0, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная, невыносимая боли – 10 (10 - «боль, которую невозможно терпеть»).

В ходе исследования нами была разработана шкала оценки головной боли как способа дифференцирования цефалгического синдрома первичного и вторичного генеза (Рис. 3).

ШКАЛА ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (МПЗ)													
ФИО:							Дата:						
Врач:							Место проведения:						
			0 Баллов				1 Балл				Баллы		
1	Интенсивность головной боли (ГБ) (1-10 баллов*)		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
2	Частота головной боли (более 3 раз в неделю)		Нет				Да						
3	Характеристика головной боли		Пульсирующая, колющая, режущая, громкоподобная				Сжимающая, давящая						
4	Уровень тромбоцитов (по данным последнего анализа крови)		Менее 450 тыс.				Более 450 тыс.						
5	Прием циторедуктивной терапии		Нет				Да						
6	Есть ли снижение интенсивности головной боли после начала приема циторедуктивной терапии		Нет				Да						
7	Начало головной боли совпадает с развитием МПЗ		Нет				Да						
8	ГБ ухудшается с ухудшением течения причинного (МПЗ) заболевания (увеличение тромбоцитов/эритроцитов)		Нет				Да						
9	ГБ улучшается с улучшением течения причинного (МПЗ) заболевания		Нет				Да						
10	Есть ли Jak2+?		Нет				Да						
11	Наличие предвестников (ауры): изменение вкуса, цвета, запахов.		Да				Нет						
12	Локализация головной боли		Половина головы, вокруг глаз, вокруг всей головы (обруч)				Лобная, теменная, затылочная области						
13	Прием обезболивающих препаратов более 4-х раз в неделю		Да				Нет						
14	Есть (были) ли по женской линии у родственников головные боли (мигренозного характера)		Да				Нет						

* Субъективная визуально-аналоговая шкала головной боли (ВАШ). Используются значения от 0 до 10, где 0 баллов – это отсутствие головной боли, 10 баллов – очень сильная боль.

Подсчет результата: более 8-ми баллов - вторичный генез цефалгического синдрома.

Рисунок 3. Шкала головной боли

С целью объективизации неврологической симптоматики пациентов в настоящей работе также использовалась балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки и степени выраженности субъективной и объективной симптоматики (Суслина З.А., Смирнова И.Н.,

2003): 0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренная выраженность, 3 – выраженные проявления, 4 – грубые проявления (Табл. 2). Результаты суммируются, максимальное количество, отражающее наиболее тяжелую степень выраженности симптомов по всем категориям при оценке субъективных симптомов, составляет 24 балла, объективной симптоматики – 39 баллов.

Таблица 2

Шкала балльной оценки неврологической симптоматики

Оценка субъективных симптомов		Оценка объективных симптомов	
Головная боль	0-4 балла	Нистагм	0-3 балла
Шум в голове	0-4 балла	Двигательные нарушения	0-4 балла
Нарушение сна	0-4 балла	Тремор	0-4 балла
Утомляемость	0-4 балла	Нарушения статики и походки	0-4 балла
Нарушение памяти	0-4 балла	Нарушение координации	0-4 балла
		Акинетико-ригидный синдром	0-4 балла
		Псевдобульбарный синдром	0-4 балла
		Нарушения чувствительности	0-4 балла
		Другие (речь, зрение)	0-4 балла
		Эмоциональная лабильность	0-4 балла
Итого: суммарное максимальное количество баллов	24 балла		39 баллов

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, подобной шкалы для ПМФ пока не разработано. Риск возникновения тромботических осложнений среди пациентов с ИП проводился по соответствующей шкале риска (Табл. 3).

Таблица 3

Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ИП.

<i>Категории риска</i>	<i>Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе</i>	<i>Сердечно-сосудистые факторы риска</i>
Низкий	-	-
Промежуточный	-	+
Высокий	+	+/-

Также проводилась стратификации риска тромботических осложнений у больных ЭТ (IPSET-thrombosis). Шкалы разработаны на основании международных многоцентровых исследований экспертами ВОЗ (2012 год) [26]. (Табл.4).

Таблица 4

Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ (IPSET-thrombosis).

<i>Критерий</i>	<i>Баллы</i>
Возраст более 60 лет	1 балл
Тромбозы в анамнезе	2 балла
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, курение, артериальная гипертония)	1 балл
Наличие мутации в гене JAK2V617F	2 балла
<ul style="list-style-type: none"> • Низкий риск – 0 или 1 балл • Промежуточный риск – 2 балла • Высокий риск – 3 и более баллов 	

2.2. Инструментальные методы исследования

Ангионейровизуализационные исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ Научного центра неврологии (руководитель д.м.н. Кротенкова М.В.). Наличие, локализация и характер очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза исследовались с помощью магнитно-резонансной томографии. МРТ проводили в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2d-f, ДВИ и в режиме МР-ангиографии (3D PC). МРТ сканирование проводили на томографе Magnetom Verio SIEMENS (Germany) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. Исследование выполняли в саггитальной, коронарной и аксиальной плоскостях в вышеуказанных режимах. Оценивали наличие очаговых изменений вещества головного мозга, степень расширения ликворных пространств головного мозга. Для анализа (в режиме T2 FLAIR) состояния белого вещества головного мозга была использована модифицированная шкала Fazekas: 0 - отсутствие изменений белого вещества, 1 - лейкоареоз легкой степени, 2 - средний лейкоареоз, 3 - выраженный лейкоареоз. При оценке степени расширения ликворных пространств использовалась следующая градация: 0 - не расширены, 1 - слабо расширены, 2 - умеренно расширены, 3 - выраженное расширение ликворных пространств. Также исследовали состояние магистральных артерий головы, сосудов основания мозга и виллизиева круга (общие, внутренние и наружные сонные артерии, позвоночные артерии, базилярная артерия, задние мозговые артерии, средние, передние мозговые артерии, интракраниальные отделы внутренних сонных артерий, верхние, передние и задние нижние мозжечковые артерии) в режиме 3D-TOF ангиографии с целью верификации наличия артериовенозных мальформаций, аневризм, вариантов строения, аномалий развития сосудистого русла.

Также выполнялось исследование венозной системы головного мозга (верхний саггитальный синус, поверхностные вены, прямой синус, поперечные, сигмовидные, проксимальные отделы внутренних яремных вен,

кавернозные синусы) в режиме веносинусографии с целью выявления тромбозов венозных синусов, вариантов строения.

Ультразвуковые исследования магистральных артерий головы (МАГ) с выполнением манжеточной пробы проводились в лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ Научный центр неврологии (руководитель д.м.н. Чечеткин А.О.). О состоянии МАГ и интракраниальных артерий судили по данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на приборе ToshibaViamo, Япония. При этом толщина слоя «интима-медиа» до 1 мм принималась за норму, более 1 мм расценивалась как патологическая. Локальное изменение в стенке сосуда, содержащее включения повышенной интенсивности ультразвукового сигнала, и/или выявление утолщения стенки сосуда более 20% диаметра являлось основанием для диагностики атеросклеротического поражения сосуда.

Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась с помощью ультразвуковой МП по методике D. Celermajer (1992) с исследованием поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии.

Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба с помощью линейного датчика (L7) с частотой 5-10 МГц на ультразвуковом приборе ToshibaViamo, Япония. Полученное изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ. Измерялись диаметр ПА и максимальная скорость кровотока в ней, после чего проводилась ее транзиторная окклюзия путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра выше места локации ПА и созданием в ней давления, на 50 мм.рт.ст. превышающего систолическое в течение 5 минут. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд измеряли скорость кровотока в артерии и через 60-90 секунд записывали ее диаметр. Оценивалась максимальная степень увеличения диаметра ПА и нарастания скорости кровотока [46].

Восстановление кровотока по ПА после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что в свою очередь в норме

сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилаторной активностью, что и обуславливает увеличение диаметра плечевой артерии.

По данным многочисленных исследований, ответ ПА является воспроизводимым у одних и тех же лиц при повторных исследованиях [114]. Эксперименты с инфузией во время ультразвукового исследования L-NAME, ингибитора эндотелиальной синтазы NO, показали, что наблюдавшаяся вазодилатация связана в основном с NO [113]. Следовательно, пониженная эндотелий-зависимая вазодилатация соответствует уменьшению высвобождения NO [5]. Принято считать нормальной реакцией ПА в пробе с реактивной гиперемией ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра; вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция считаются патологическими [20; 92; 50].

2.3. Лабораторные методы исследования

Исследование гемореологических, гемостазиологических, фибринолитических и биохимических показателей крови проводилось в лаборатории гемореологии и гемостаза с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ Научный центр неврологии (руководитель к.м.н. Шабалина А.А.).

Взятие крови производилось натошак вакуумной системой «для взятия крови», из локтевой вены в пробирки для клинического анализа крови, биохимических (с активатором свертывания) и коагулологических (с 3,2% цитратом натрия) исследований, в пробирку с ЭДТА для определения реологических характеристик эритроцитов.

Исследование **коагулологических** показателей проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 и ACLElitPro, InstrumentationLaboratory (США), с использованием реагентов фирмы InstrumentationLaboratory (США). Для контроля качества проведения

исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости с высоким и низким уровнями показателей.

Гематокрит (Ht) исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге.

Содержание фибриногена (ФГ) определялось по методу Клауса, основанного на добавлении тромбина к разведенной плазме с последующей регистрацией времени свертывания крови. При высокой концентрации тромбина и низкой концентрации фибриногена скорость реакции пропорциональна концентрации фибриногена. (г/л)

АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). В тесте определения АЧТВ используется связывающий активатор, обладающий высокой контактной активностью к XII фактору путем предоставления поверхности для связывания высокомолекулярного кининогена, калликреина и XII фактора. Для формирования комплексов, которые активируют X фактор и протромбин требуются фосфолипиды (как заменители тромбоцитарного фактора. Затем добавляется кальций (в виде хлорида кальция) в качестве пускового механизма дальнейшей реакции и измеряется время, необходимое для образования сгустка (сек.).

Определение активности АТ III. Образец плазмы инкубируется с реагентом, содержащим фактор Ха, в избытке гепарина. АТ III образует комплекс с гепарином, инактивируя при этом фактор Ха. Далее в смесь добавляется хромогенный субстрат, с помощью которого по интенсивности окрашивания реакционной смеси измеряют активность оставшегося свободного фактора Ха. Изменение абсорбции за определенный интервал времени регистрируют кинетическим методом.

МНО (международное нормализованное отношение). Международное нормализованное отношение рассчитывается как отношение протромбинового времени больного (сек.) к протромбиновому времени плазмы здорового человека (в сек), возведенное в степень МИЧ (международный индекс чувствительности, учитывающий чувствительность тромбопластинов). При

добавлении к цитратной плазме избытка тканевого тромбопластина и ионов кальция время образования сгустка фибрина зависит только от активности внешнего и общего пути коагуляции. Измеряется время от момента добавления к плазме тромбопластина с кальцием до момента образования фибринового сгустка.

Агрегация тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре ViolaLtd (Россия) при воздействии АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (АТ-Адр). Турбидиметрический метод Борна основан на регистрации светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы. ФСП-метод (флуктуация светопропускания) основан на анализе флуктуаций светопропусканий, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов и используется для исследования кинетики агрегации. Светопропускание выражается в процентах, причем начальное светопропускание обогащенной тромбоцитами плазмы принимается за 0%, а бедной тромбоцитами плазмы за 100%. Изменение светопропускания богатой тромбоцитами плазмы после внесения индуктора агрегации фиксируется и определяется как процент агрегации.

Реологические характеристики эритроцитов. Исследовали следующие реологические параметры с использованием лазерного агрегометра эритроцитов LORRCA (Нидерланды): амплитуду агрегации (Амр), скорость образования эритроцитарных монетных столбиков (Тf) и трехмерных агрегатов (Тs), индекс агрегации (АI), скорость полной дезагрегации (γ dis) - параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (DImax).

Фактор фон Виллебранда (vWF). Иммунотурбодиметрический латексный метод основан на агглютинации антигена vWF, содержащегося в образце, с латексным реагентом. В результате реакции образуются агрегаты, количество и размер которых зависит от концентрации vWF в образце.

Биохимические показатели. Липидный профиль, мочеви́на, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия).

Оценка атромбогенного потенциала сосудистой стенки, а именно ее антиагрегационная, антикоагулянтная, прокоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки. Для этого была использована биохимическая манжеточная проба (МП) (Балуда В.П. и соавт., 1987; Танашян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005). МП основана на создании кратковременной (3-5 минут) локальной ишемии руки путем компрессии плеча испытуемого манжетой сфигмоманометра и созданием в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт.ст. С помощью МП у всех больных оценивалась активность сосудистой стенки, которая определялись как разница показателей гемореологии и гемостаза до и после МП, выраженная в процентах относительно исходных показателей. Изменения фактора Виллебранда в ответ на МП указывают на прокоагулянтный и проагрегационный потенциал сосудистой стенки.(формулы 1-4).

$$\text{Антиагрегационная активность } \text{ААА} = \frac{\text{АТ}_{\text{до МП}} - \text{АТ}_{\text{после}}}{\text{АТ}_{\text{до МП}}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Антикоагулянтная активность } \text{АКА} = \frac{\text{АТ III}_{\text{до МП}} - \text{АТ III}_{\text{после МП}}}{\text{АТ III}_{\text{до МП}}} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{Фибринолитическая активность } \text{ФА} = \frac{\text{ФАП}_{\text{до МП}} - \text{ФАП}_{\text{после МП}}}{\text{ФАП}_{\text{до МП}}} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{Прокоагулянтная активность } \text{ФВ} = \frac{\text{ФВ}_{\text{до МП}} - \text{ФВ}_{\text{после МП}}}{\text{ФВ}_{\text{до МП}}} \times 100\% \quad (4)$$

Молекулярно-генетическое исследование (качественное и количественное) мутации V617F в гене *JAK2* методом ПЦР в режиме реального времени. С помощью тест-системы позволяет определять экспрессию мутантной формы V617F гена *JAK2* в образцах ДНК, полученных из лейкоцитов периферической крови человека.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на Intel – совместимом персональном компьютере с использованием программ MicrosoftExcel 2010, Statistica 10.0 forWindows. 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, Utest, Wilcoxonmatchedpairstest. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/14 от 19.11.14г.).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка клинического состояния обследованных больных

3.1.1. Общесоматический статус больных

Среди включенных в группу исследования с МПЗ женщины составили – 67,3% (n=70), мужчины – 32,7% (n=34). Средний возраст обследованных больных составил 44,2 (медиана 47,5 [35;54]). Мужчины: медиана возраста 48 лет [36;55]). Женщины: медиана возраста 46 лет [34;53]) (Табл. 5).

Таблица 5

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

	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Мужчины	47,6%	23%	21,7%
Женщины	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 группу исследования женщины составили – 38% (n=25), мужчины – 62% (n=40). 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) (Табл. 6, Рис. 4).

Таблица 6

Распределение пациентов в группе исследования по типам МПЗ

	ОНМК (20,2%)	ХЦВЗ (37,5%)	Ранние проявления (42,3%)
Истинная полицитемия	26,2%	45,2%	28,6%
Эссенциальная тромбоцитемия	20,5%	30,7%	48,8%
Первичный миелофиброз	8,7%	34,8%	56,5%

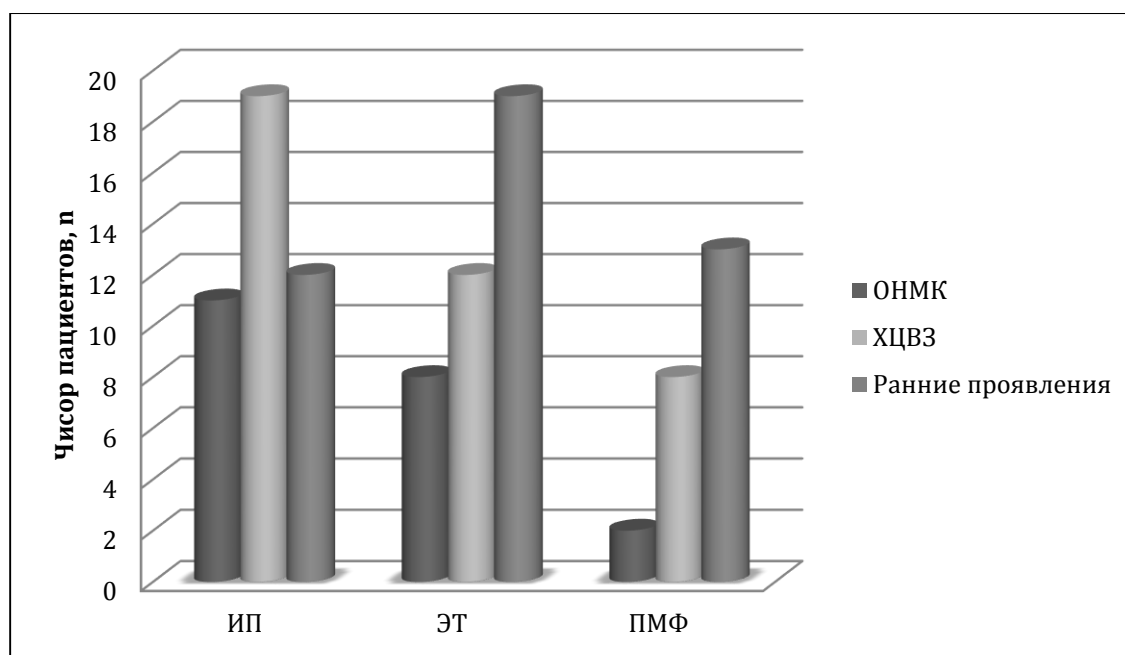


Рисунок 4. Распределение пациентов в группе исследования по типам МПЗ и цереброваскулярным заболеваниям

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 уратового обмена. Синдромология, характерная для разных вариантов МПЗ, выявлялась у части пациентов и была представлена соответствующим симптомокомплексом, включавшим эритромелалгию, гепатоспленомегалию и периодические боли в правом подреберье. Отдельно следует отметить, что у пациентов с ИП (как типа МПЗ с наиболее характерными «внешними» проявлениями) был легко идентифицируемый «habitus» - стойкая гиперемия лица выявлялась у 70% в этой подгруппе больных [156]. В группе контроля подобные синдромы не встречались, кроме интоксикационного, обусловленного сопутствующим инфекционным процессом (Табл. 7).

**Распределение основных синдромов по типам МПЗ и в
контрольной группе**

	ИП	ЭТ	ПМФ	Контроль
Эритромелалгия	35%	5%	4%	0
Гепатоспленомегалия	14%	28%	39%	0
Гриппоподобный синдром	28%	10%	21%	0
Подагрический синдром	14%	7%	8%	0
Интоксикационный синдром	9%	7%	13%	4%
Гиперемия лица	70%	0	0	0

У пациентов в группе исследования не выявлялась выраженная патология со стороны сердечно-сосудистой системы (представленная артериальной гипертонией и атеросклерозом брахиоцефальных артерий), это объясняется намеренным включением в исследование больных без соответствующего анамнеза. У 8 пациентов (все в возрасте до 50 лет) имелись указания в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) с формированием ишемической болезни сердца (однако с учетом основного заболевания и данных проведенной коронарографии можно говорить о неатеросклеротической природе инфаркта). В данной группе пациентов за время наблюдения (за период времени от ИМ до включения в исследование) нарушение мозгового кровообращения развилось у одного пациента на фоне тромбоза магистральных артерий головы (пациент с эссенциальной тромбоцитемией). У трех пациентов были выявлены признаки стенокардии напряжения. 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% дипиридамола, 15% пациентов принимали комбинацию препаратов АСК и дипиридамола).(Табл. 8) [172; 173].

Таблица 8

**Распространенность тромботических осложнений у пациентов с МПЗ
и в группе контроля**

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 магистральных артерий головы	7%	10%	0%	4%
ТЭЛА	0	2,5%	0	0
Невынашивание беременности	2%	7%	0	0

Четырнадцать пациентов страдали различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, основным из которых являлась язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Семь пациентов в группе исследования страдали бронхиальной астмой, однако на момент исследования (в связи с сезонностью обострений) не принимали гормональные препараты и бронходилатирующие агенты. В подавляющем большинстве случаев конституция обследованных была нормостенической (средний индекс массы тела составил 20,5 кг/м²). У двух пациентов выявлялись признаки нарушений углеводного обмена (в одном случае – сахарный диабет 2-го типа, в другом – нарушение толерантности к глюкозе). У трех пациентов отмечалась патология

щитовидной железы, однако в целом эндокринные заболевания отличались сравнительно редкой встречаемостью среди пациентов с МПЗ (Рис.5). Касаясь специфических соматических осложнений МПЗ стоит отметить привычное невынашивание (самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках) у четырех женщин.

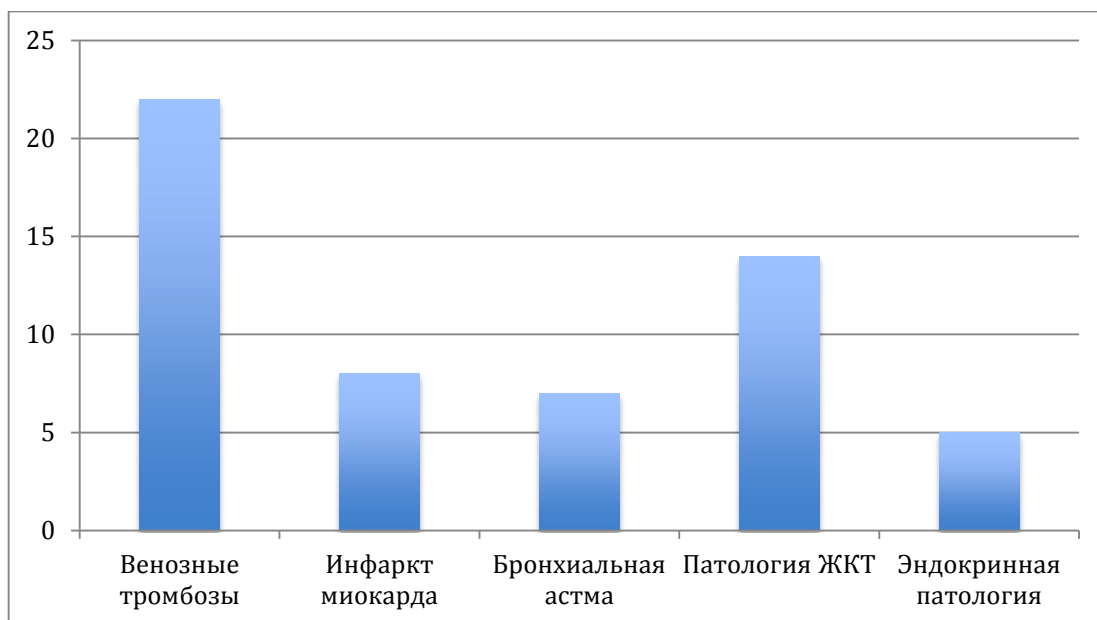


Рисунок 5. Распространенность соматической патологии у пациентов с МПЗ (в абсолютных значениях)

В группе контроля показатели заболеваемости сердечно-сосудистой патологией были значительно выше. Так, распространенность артериальной гипертонии среди пациентов контрольной группы составила 87,7% (n = 57). 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 магистральных артерий головы. Показатели заболеваемости эндокринной патологией: нарушение углеводного обмена было диагностировано у 11 человек (17%); болезни щитовидной железы встречались у 5 человек (7,7%).

3.1.2. Оценка неврологического статуса обследованных больных

Наиболее частыми клиническими неврологическими проявлениями МПЗ в целом у обследованных пациентов были: головная боль 65,4% (n=68), астенический синдром - 91,3% (n=95) вестибулярные расстройства - 77% (n=80), двигательные расстройства – 17,3% (n=18), чувствительные нарушения – 17,3% (n=18). (Рис.6)

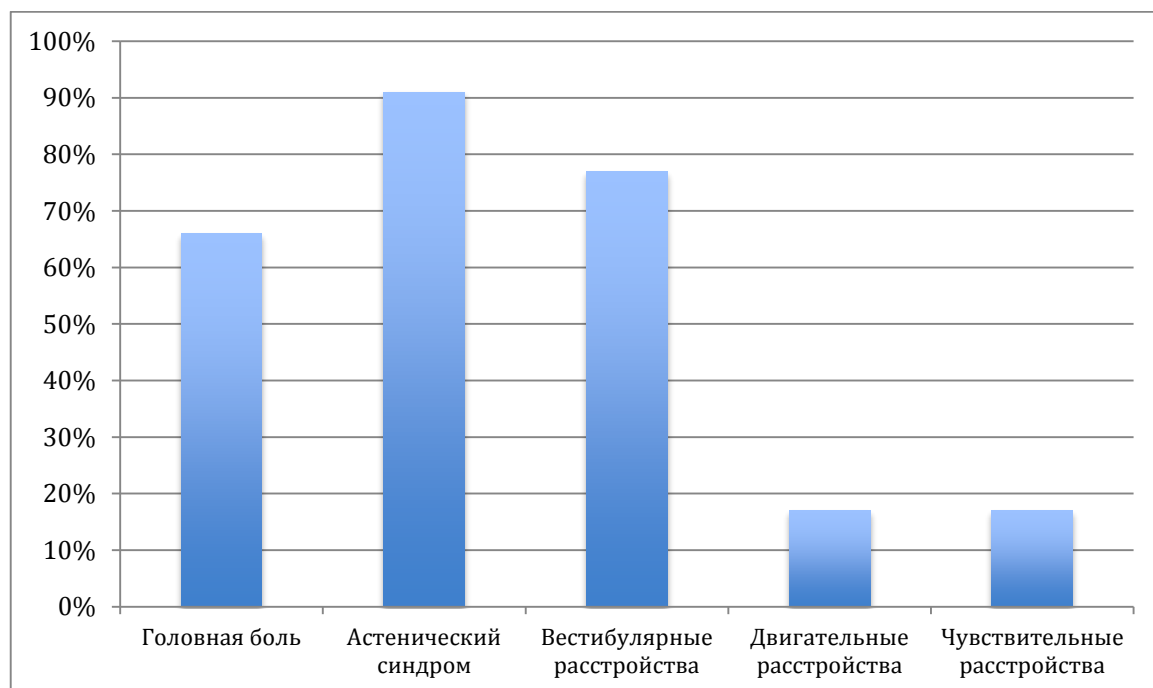


Рисунок 6. Распространенность неврологических проявлений у пациентов с МПЗ

При оценке по балльной рейтинговой системе степень выраженности субъективной симптоматики составила у больных группы исследования в среднем 6,3 [4; 8]. При анализе объективного неврологического статуса средние показатели по рейтинговой шкале составили 7,9 [6; 9].

Астенический синдром был представлен снижением работоспособности, пониженным фоном настроения, инсомнией, раздражительностью, повышенной возбудимостью, повышенной утомляемостью. В неврологическом статусе обращали на себя внимание легкий статокинетический 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. В неврологическом статусе отмечались шаткость в позе Ромберга, некоторая дискоординация при выполнении пальце-носовой пробы. Двигательные и чувствительные нарушения были обусловлены перенесенным нарушением мозгового кровообращения.

Одним из ключевых синдромов, встречающихся при МПЗ, был – цефалгический. Головная боль встречалась в 65,4% (n=68) случаев. Особенностью цефалгического синдрома у пациентов с МПЗ, отмеченной в настоящем исследовании, стал его мигреноподобный характер: с преимущественно односторонней локализацией (87% случаев), более частым вовлечением височно-теменной области (65% случаев) и приступообразным течением. Приступы головной боли отмечались более 5 раз в неделю и имели прямую связь с уровнем тромбоцитов и гемоглобином. Одной из характерных черт указанного симптомокомплекса было наличие фотопсий – описываемых как «рябь» по краям поля зрения, предшествующих приступу головной боли. Зачастую пациентам ставился диагноз мигрень, однако прием препаратов соответствующей группы не давал положительного эффекта. При рассмотрении частоты жалоб на головную боль выяснилось, 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 нашей работе мы обследовали пациентов в группе исследования по шкале «способ дифференцирования вида головной боли при МПЗ». С помощью представленной выше шкалы мы разделили их на 2 группы:

- 1- группа – пациенты с диагнозом: первичная головная боль (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль), составила 11 человек (16,2%) опрошенных.

2- группа – пациенты с диагнозом: вторичная головная боль, являвшимся следствием основного заболевания, составила 57 человек (83,8%).

Актуальность шкалы обусловлена попыткой свести к минимуму диагностические мероприятия в отношении пациентов, страдающих цефалгическим синдромом и имеющих миелопролиферативное заболевание.

В группе контроля 45% пациентов предъявляло жалобы на головную боль. В отличие от группы исследования, характер цефалгического синдрома носил более переменный характер, в 40% случаев была диагностирована мигрень в различных формах. Астенический синдром несколько реже, с частотой 78% и был также представлен снижением работоспособности, пониженным фоном настроения, снижением памяти на текущие события. Вестибуло-мозжечковые расстройства встречались с сопоставимой частотой в 76% случаев и были представлены головокружением несистемного характера, неустойчивостью в позе Ромберга, дисметрией при выполнении пальце-носовой пробы (Рис. 7).

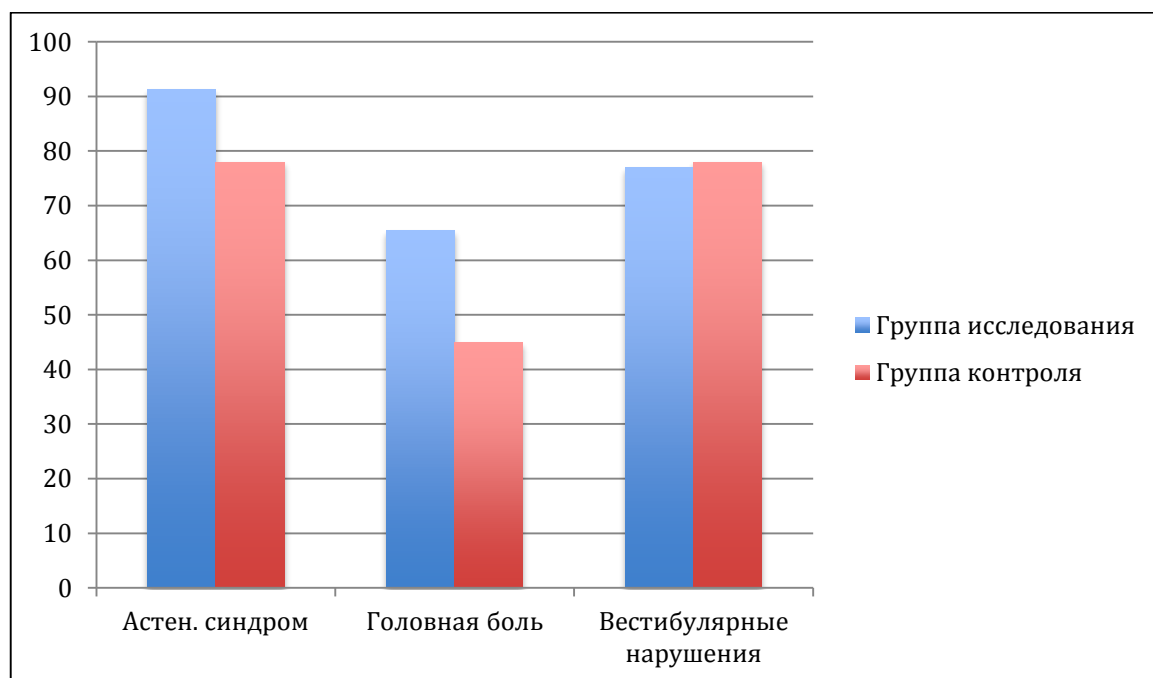


Рисунок 7. Распространенность наиболее частых неврологических проявлений

3.2. Характеристика цереброваскулярной патологии в группе исследования

3.2.1. Ранние проявления цереброваскулярной недостаточности

У 42,3% (n=44) обследованных больных в группе исследования были ранние проявления (РП), ограничивающиеся лишь функциональными нарушениями при отсутствии органического поражения головного мозга (по данным МРТ). Основным клиническим синдромом являлся астенический симптомокомплекс, который характеризовался жалобами на снижение работоспособности, утомляемостью, различными формами нарушения сна (трудности при засыпании, поверхностный сон, неприятные сновидения, непродолжительностью сна без пробуждений), пониженным фоном настроения, эмоциональной лабильностью. Вторым по распространенности был цефалгический синдром более подробно описанный выше. Развитие такого рода однотипной симптоматики у пациентов с заболеванием крови может свидетельствовать о ранних формах хронической ишемии мозга (ХИМ). Распространенность начальных проявлений среди пациентов в группе исследования по типам МПЗ следующая: при ИП в 28,6%, при ЭТ - 48,8%, при ПМФ - 56,5%. Средний возраст пациентов составил 38,9 лет [29,5; 50,5]. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3 (25% - мужчин, 75% - женщин). (Табл. 9)

Таблица 9

Распространенность РП по типам миелопролиферативных заболеваний

	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Распространенность	28,6%	48,8%	56,5%
Возраст, медиана	38,5 [32; 52,5]	35 [29; 46]	36 [29;51]

По данным МРТ в данной группе очаговых изменений сосудистого генеза, расширения ликворных пространств, наличия лейкоареоза отмечено не было. Имелось небольшое расширение периваскулярных пространств. По данным ультразвукового исследования магистральных артерий головы среди пациентов атеросклеротического поражения сосудов выявлено не было, в 5% случаев (n=3) имелось утолщение комплекса интима-медиа. По данным ультразвуковой манжеточной пробы показатели ПЗВД были 11,5% [8; 14,5], что не отличается от нормы. При рассмотрении показателей общего анализа крови обращает на себя внимание существенное увеличение уровней гемоглобина и эритроцитов в группе пациентов с ИП по сравнению как с ЭТ, так и с ПМФ (Табл. 10). Скорость оседания эритроцитов была статистически значимо выше в группе пациентов с ЭТ по сравнению с двумя другими типами МПЗ.

Таблица 10

**Показатели общего анализа крови у пациентов с РП по типам
миелопролиферативных заболеваний**

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
НЬ, г/л	160,5 [145;175] ^{1,3}	127 [120;139] ¹	121 [118;135] ³	¹ 0,000095 ³ 0,0001
Эритроциты, x10 ¹² /л	5,5 [4,9;6,9] ^{1,3}	4,5 [4,2;4,8] ¹	4,2 [4;5,3] ³	¹ 0,000335 ³ 0,03
Тромбоциты x10 ⁹ /л	540 [297;612]	571 [465; 699]	561 [474;582]	>0,05
Лейкоциты x10 ⁹ /л	7,8 [6,1;9,6]	7,1 [4,9;8,7]	7,1 [6,2;10,1]	>0,05
СОЭ мм/час	2 [1,5;5] ¹	10 [6;16] ^{1,2}	5 [3;8] ²	¹ 0,0004 ² 0,03

¹статистически значимо при сравнении ИП и ЭТ(при p<0,05)

²статистически значимо при сравнении ЭТ и ПМФ(при $p < 0,05$)

³ статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ(при $p < 0,05$)

При анализе основных показателей коагулограммы наиболее значимым представляется статистически достоверное снижение фибринолитической активности сосудистой стенки у пациентов с ИП, что сочетается с выраженным увеличением показателя гематокрита у этих пациентов – как по сравнению с ЭТ, так и с ПМФ (Табл. 11).

Таблица 11

**Показатели коагулограммы у пациентов с РП по типам
миелопролиферативных заболеваний**

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
ФфВиллебранда	109 [91,6;129]	110 [97;138]	118 [104;135]	>0,05
Фибриноген	2,9 [2,5;3,3]	2,9 [2,6;3,6]	2,7 [2,5;3,4]	>0,05
Гематокрит	46 [44;54] ^{1,2}	38 [36;41] ¹	36 [35,40] ²	¹ 0,00004 ² 0,00014
Протромбиновый индекс	86,8 [70,5;102,3]	88,3 [74;106]	89,4 [67,8;101]	>0,05
Фибринолитическая активность	15 [13,5;16] ^{1,2}	17 [16;18] ¹	18 [15;19] ²	¹ 0,005 ² 0,018
Индекс фибринолиза	0,85 [0,7;1]	0,9 [0,8;1]	1 [0,9;1,2]	>0,05
АЧТВ	33,4 [29,9;33,8] ¹	29,5 [26,7;31,1] ¹	31,6 [28,7;34,1]	¹ 0,025

¹статистически значимо при сравнении ИП и ЭТ (при $p < 0,05$)

² статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ (при $p < 0,05$)

Рассмотрение агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов не продемонстрировало значимых отличий между группами пациентов с различными типами МПЗ (Табл. 12). Несмотря на это, в подгруппе пациентов с ИП (хотя и не достигая степени статистической достоверности) выявляется тенденция к более

быстрому времени формирования монетных столбиков и трехмерных агрегатов эритроцитов по сравнению с ЭТ и ПМФ.

Таблица 12

Показатели агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов у пациентов с РП по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
АТ-АДФ	27,5 [19,5;33]	27,6 [17;40]	28,2 [10;36]	>0,05
АТ-Адреналин	19 [13,5;26,5]	26,6 [15;41]	26 [11;36]	>0,05
Деформируемость эритроцитов	0,47 [0,44;0,51]	0,46 [0,43;0,52]	0,49 [0,47;0,53]	>0,05
Амплитуда агрегации (размер агрегатов), А _{mp}	9,6 [8,2;10,2]	9,3 [7,5;11,3]	8,1 [7,3;8,9]	>0,05
Время образования монетных столбиков, T _f	2,3 [1,54;4,65]	5,3 [2,5;7]	5,2 [2,7;5,6]	>0,05
Время образования трехмерных агрегатов, T _s	17,9 [12,8;28,8]	22,9 [12,9;26,7]	26,5 [13;33]	>0,05
Индекс агрегации, A _i	59,6 [43,1;67,6]	48,9 [33,1;60,9]	44,9 [39,1;60,5]	>0,05
Скорость полной деагрегации, yDis	100 [85;455]	155,1 [100;175]	121,5 [100;140]	>0,05

3.2.2. Выраженные проявления хронической ишемии мозга

В 37,5% случаев (n=39) среди обследованных пациентов в группе исследования были выраженные проявления хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии [ДЭ]). Ведущим синдромом был астенический - более выраженный, чем в группе пациентов с ранними проявлениями ХИМ, представленный помимо снижения работоспособности и снижения фона настроения нарушениями внимания, кратковременной памяти

и различными сомнологическими нарушениями (поверхностный сон, тревожные сновидения, трудности при засыпании). У пациентов также отмечался цефалгический синдром с характерными клиническими характеристиками (см. выше). Важной чертой ДЭ явились вестибуло-мозжечковые нарушения в виде эпизодов несистемного головокружения, неустойчивости при ходьбе, шаткости в пробе Ромберга, а также дискоординации при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб. Указанные нарушения сопровождалось выявлением при МРТ очаговых изменений. Стоит отметить, что частота развития очаговых изменений почти в полтора раза выше у пациентов с ИП по сравнению с остальными группами [159]. 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). (Табл. 13).

Таблица 13

Распространенность выраженных проявлений хронической ишемии головного мозга по типам миелопролиферативных заболеваний

	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Распространенность	45,2%	30,7%	34,8%
Возраст, медиана	54 [49; 56]	48[33,5; 54,5]	51,5[42,5;54,5]

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 (Табл. 14).

Распределение пациентов с головной болью в группе исследования и ассоциация ее с очаговыми изменениями головного мозга

МПЗ:	Головная боль (% от числа пациентов)	Очаговые изменения на МРТ (% от числа пациентов с головной болью)
Истинная полицитемия	59,5%	68%
Эссенциальная тромбоцитемия	54,1%	52%
Первичный миелофиброз	78%	44,5%

У пациентов с МПЗ очаговые изменения на МРТ ассоциированы с цефалгическим синдромом в большей степени при ИП, в меньшей и сопоставимой - при ЭТ и ПМФ.

При оценке показателей общего анализа крови у пациентов с ИП ожидаемо выше уровни гемоглобина и эритроцитов по сравнению с другими типами МПЗ, однако скорость оседания эритроцитов (в отличие от группы пациентов с начальными явлениями ЦВЗ) выше у пациентов с ПМФ. Самый высокий уровень тромбоцитов отмечен в группе пациентов с ЭТ (Табл. 15).

Показатели общего анализа крови у пациентов с выраженными проявлениями хронической ишемии мозга по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
Нв, г/л	158 [141;162] ^{1,2}	139,5 [129;142,5] ¹	140,5 [112;143,5] ²	¹ 0,012 ² 0,0036
Эритроциты, x10 ¹² /л	6,2 [5,2;6,5] ^{1,2}	4,6 [4,5;5] ¹	4,5 [4; 4,9] ²	¹ 0,00002 ² 0,00004
Тромбоциты x10 ⁹ /л	356 [292;442] ¹	536,5 [475,5; 620] ¹	447 [292,5;712,5]	¹ 0,0016
Лейкоциты x10 ⁹ /л	7 [6;9]	6,6 [5,9;7,5]	8 [6,2;8,9]	>0,05
СОЭ мм/час	4 [2;5] ^{1,2}	5,5 [5;10,5] ¹	13 [6,5;19,5] ²	¹ 0,012 ² 0,034

¹статистически значимо при сравнении ИП и ЭТ (при p<0,05)

²статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ(при p<0,05)

При анализе основных показателей коагулограммы вновь определяется статистически достоверное снижение фибринолитической активности сосудистой стенки у пациентов с ИП, что сочетается с выраженным увеличением показателя гематокрита у этих пациентов – как по сравнению с ЭТ, так и с ПМФ (Табл. 16).

Показатели коагулограммы у пациентов с выраженными проявлениями хронической ишемии мозга по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
ФфВиллебранда (%)	102 [69;128]	115 [103;132]	102 [77;118]	>0,05
Фибриноген (г/л)	3,3 [2,8;3,5]	3,2 [2,9;3,5]	3,4 [3,3;3,8]	>0,05
Гематокрит (%)	47 [42;50] ^{1,2}	40 [37,5;44,5] ¹	41,5 [34;43] ²	¹ 0,006 ² 0,007
Протромбиновый индекс (%)	100 [91,5;112]	105,5 [96,9;112]	98 [91,6;108,5]	>0,05
Фибринолитическая активность (%)	15 [14;17] ¹	17 [16;18] ¹	16 [15;18]	¹ 0,009
Индекс фибринолиза	0,8 [0,7;0,9]	0,9 [0,9;1]	0,8 [0,6;0,9]	>0,05
АЧТВ (сек.)	29,8 [27,7;32,7]	29,5 [27,9;33,7]	30,7 [28,8;34,6]	>0,05

¹ статистически значимо при сравнении ИП и ЭТ (при p<0,05)

² статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ(при p<0,05)

Рассмотрение агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов не продемонстрировало значимых отличий между группами пациентов с различными типами МПЗ (Табл. 17).

Показатели агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов у пациентов с выраженными проявлениями хронической ишемии мозга по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
АТ-АДФ (%)	37[26;43]	25 [12,5;39,5]	21,5 [14,5;34]	>0,05
АТ-Адр (%)	15 [12;35]	18 [12;36]	22 [12;33,5]	>0,05
Деформируемость эритроцитов	0,48 [0,45;0,52]	0,5 [0,47;0,55]	0,45 [0,42;0,55]	>0,05
Амплитуда агрегации (размер агрегатов), А _{mp}	9,8 [7,2;13,1]	8,45 [7,5;10,8]	8 [7,1;9,4]	>0,05
Время образования монетных столбиков, T _f (с.)	4,2 [2,4;7,3]	5,5 [1,9;14]	4,4 [2,6;6,3]	>0,05
Время образования трехмерных агрегатов, T _s (с.)	31,1 [19,7;48,9]	25,1 [15,4;45,4]	26,6 [21;35]	>0,05
Индекс агрегации, A _i	46 [28;55,4]	39,7 [19,8;67,4]	47,7 [35,3;59,3]	>0,05
Скорость полной деагрегации, yDis (с.)	100 [95;100]	100 [100;125]	100 [100;100]	>0,05

3.2.3. Острое нарушение мозгового кровообращения

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 20,2% (n=21) пациентов.

Распространенность ОНМК в группе исследования по типам МПЗ следующая: при ИП инсульт встречался в 26,2% случаев, при ЭТ - 20,5%, при ПМФ - 8,7%. Средний возраст пациентов (перенесших НМК) составил 49 лет [42; 54]. В группе ОНМК преобладали мужчины - 62%, женщины составили 38%. (Табл. 18).

Таблица 18

Распространенность инсульта по типам МПЗ

	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз
Распространенность	26,2%	20,5%	8,7%
Возраст, медиана	48 [43; 52]	46,5 [36; 53,5]	56,5 [56; 57]

Среди пациентов с инсультом - 7 перенесли полушарные инфаркты на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (4 пациента с ЭТ, 3 пациента с ИП) (Рис. 8). Необходимо отметить, что в 42% (n=3) случаев у этих больных имелись признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока (Рис. 9). Инфаркт возникал в результате тромбоза *insitu*, и объем поражения головного мозга зависел от скорости включения противосвертывающих систем крови; 14 пациентов перенесли инфаркты корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии). Также необходимо отметить, что в 60% (n=11) за несколько дней/недель до инсульта пациенты отмечали проходящее онемение и/или слабость в руках и/или ногах [160; 161; 162]. Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии характеризовался острым началом (как правило с рвоты, системного головокружения, общей слабости), локализация зон ишемии бывав

системе вертебрально-базилярных артерий в 70, 5% (n=10) [154; 155; 157; 158].

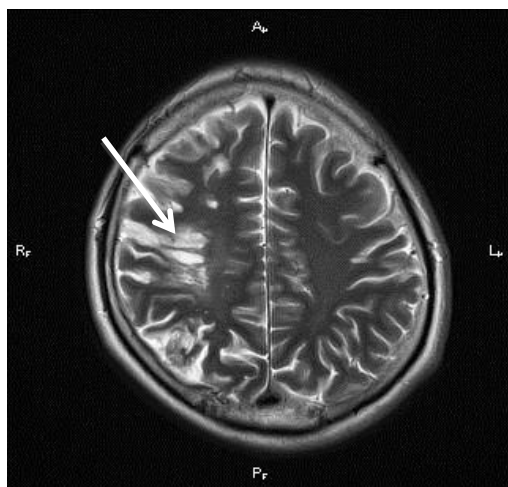


Рисунок 8. Обширный инфаркт в правом полушарии головного мозга на фоне тромботической окклюзии ВСА (в первые сутки)

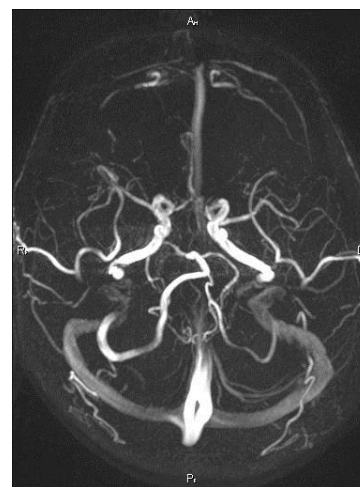


Рисунок 9. МР-ангиография. Восстановление кровотока по ВСА на фоне полушарного инфаркта (через 2 дня после развития ОНМК)

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 ($p = 0,0014$). Чаще всего инсульт встречался у пациентов с ИП. По данным качественного и количественного уровня мутации в гене JAK2V617F статистически достоверных различий в развитии ОНМК получено не было ($p = 0,555$). 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.19) [165; 166; 167].

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

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

Статистически достоверной разницы между распространенностью *JAK2* среди пациентов с инсультом и без получено не было. Также не получено разницы между *JAK2* (аллельной нагрузкой) среди пациентов с инсультами в результате тромбоза и по типу гемореологической микроокклюзии ($p=0,616$).

По данным общего анализа крови отмечалась сохраняющаяся тенденция к увеличению показателя СОЭ в группе пациентов с ПМФ. В группе с ИП выявлялся более высокий уровень гемоглобина, чем у пациентов с ЭТ. В то же время, уровень лейкоцитов в группе ПМФ был значимо выше, чем у пациентов с ИП, чего ранее в группах с начальными проявлениями ЦВЗ и ДЭ не отмечалось (Табл. 20).

Таблица 20

Показатели общего анализа крови у пациентов с инсультом по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
Нв, г/л	157 [144;174] ¹	137 [121;153,5] ¹	152 [142;162]	¹ 0,04
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,8 [4,5;5,7]	4,7 [3,8;5,1]	4,2 [3,7; 4,7]	>0,05
Тромбоциты x10 ⁹ /л	271 [223;505]	496 [316,5; 754,5]	353,5[286;421]	>0,05
Лейкоциты x10 ⁹ /л	7,1 [5,6;8,3] ²	7 [4,7;8,3]	11,2 [10,3;12,1] ²	² 0,025
СОЭ мм/час	5 [2;6] ¹	8 [5,5;19] ¹	13 [6;20]	¹ 0,026

¹ статистически значимо при сравнении ИП и ЭТ (при p<0,05)

² статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ(при p<0,05)

По результатам сравнения данных коагулограммы статистически достоверных отличий между типами МПЗ выявлено не было (Табл. 21). Однако отмечена тенденция к снижению фибринолитической активности и индекса фибринолиза у пациентов с ПМФ, которая не достигает степени статистической значимости. Также определяются более высокие значения фактора фон Виллебранда у пациентов с ИП, при этом значения этого параметра, по-видимому, прогрессивно увеличиваются с нарастанием степени ЦВЗ.

**Показатели коагулограммы у пациентов с инсультом в зависимости от
типа миелопролиферативных заболеваний**

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
ФфВиллебранда (%)	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 [35,5;45]	44 [43;45]	>0,05
Протромбиновый индекс (%)	98,9 [75;109]	93 [86,3;107]	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]	0,9 [0,8;1,1]	0,5 [0,3;0,8]	>0,05
АЧТВ (сек.)	29 [28;32,6]	28,9 [26,8;33,5]	31,6 [29,7;33,6]	>0,05

При рассмотрении агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов выявлены статистически достоверные различия в показателях скорости полной дезагрегации – значимо выше она оказалась в группе ПМФ по сравнению с другими МПЗ (Табл. 22). Также обращают на себя внимание изменения показателя агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, оказавшиеся ниже у пациентов в группе ПМФ, по сравнению с ИП.

Показатели агрегационных характеристик тромбоцитов и морфофункциональных свойств эритроцитов у пациентов с инсультом по типам миелопролиферативных заболеваний

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Истинная полицитемия	Эссенциальная тромбоцитемия	Первичный миелофиброз	P=
АТ-АДФ (%)	34[15;43] ¹	33,5 [14;45]	12,5 [12;12] ¹	¹ 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), А _{mp}	11,6 [10;14,3]	9,6 [6,4;11,7]	9,4 [9;9,9]	>0,05
Время образования монетных столбиков, T _f (с.)	2,4 [1,8;5]	6,7 [2,5;8,6]	1,8 [1,4;2,2]	>0,05
Время образования трехмерных агрегатов, T _s (с.)	17,4 [14,8;33,5]	28,5 [17,8;47,6]	16,1 [13,8;18,5]	>0,05
Индекс агрегации, A _i	57,7 [39;65,4]	41,1 [28,7;60,9]	64,5 [59;70]	>0,05
Скорость полной деагрегации, yDis (с.)	100 [100;100] ¹	107,5 [100;250]	465 [130;800] ¹	¹ 0,04

¹ статистически значимо при сравнении ИП и ПМФ(при p<0,05)

При сравнении групп пациентов с инсультом и без (инсульта) с уровнем гематологических показателей получены следующие данные: статистически достоверные различия между группами по уровню гемоглобина (p=0,032) и цветовому показателю (p=0,000015). При сравнении уровня эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов между пациентами перенесшими инсульт и

страдающими хроническими формами цереброваскулярных заболеваний статистически достоверных данных не получено (Табл. 23).

Таблица 23

Сравнение гематологических показателей при остром нарушении мозгового кровообращения и хронической цереброваскулярной патологии

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	ОНМК	ХЦВП	p
Гемоглобин (г/л)	150[139;162]	140[123;154]	0,032
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,7 [4,2;5,4]	4,9 [4,3;5,5]	0,32
Тромбоциты($\times 10^9/л$)	421 [259;542]	512 [347;592]	0,14
Лейкоциты($\times 10^9/л$)	7,7 [5,6;8,6]	7,1 [5,9;8,9]	0,8
Цветовой показатель	0,93 [0,9;0,98]	0,85 [0,78;0,90]	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. При сравнении с группами начальных проявлений подобной корреляционной связи не выявлено. Это косвенно может свидетельствовать о вкладе лейкоцитоза в патогенез тромбообразования, что согласуется с данными международных исследований (Рис. 10).

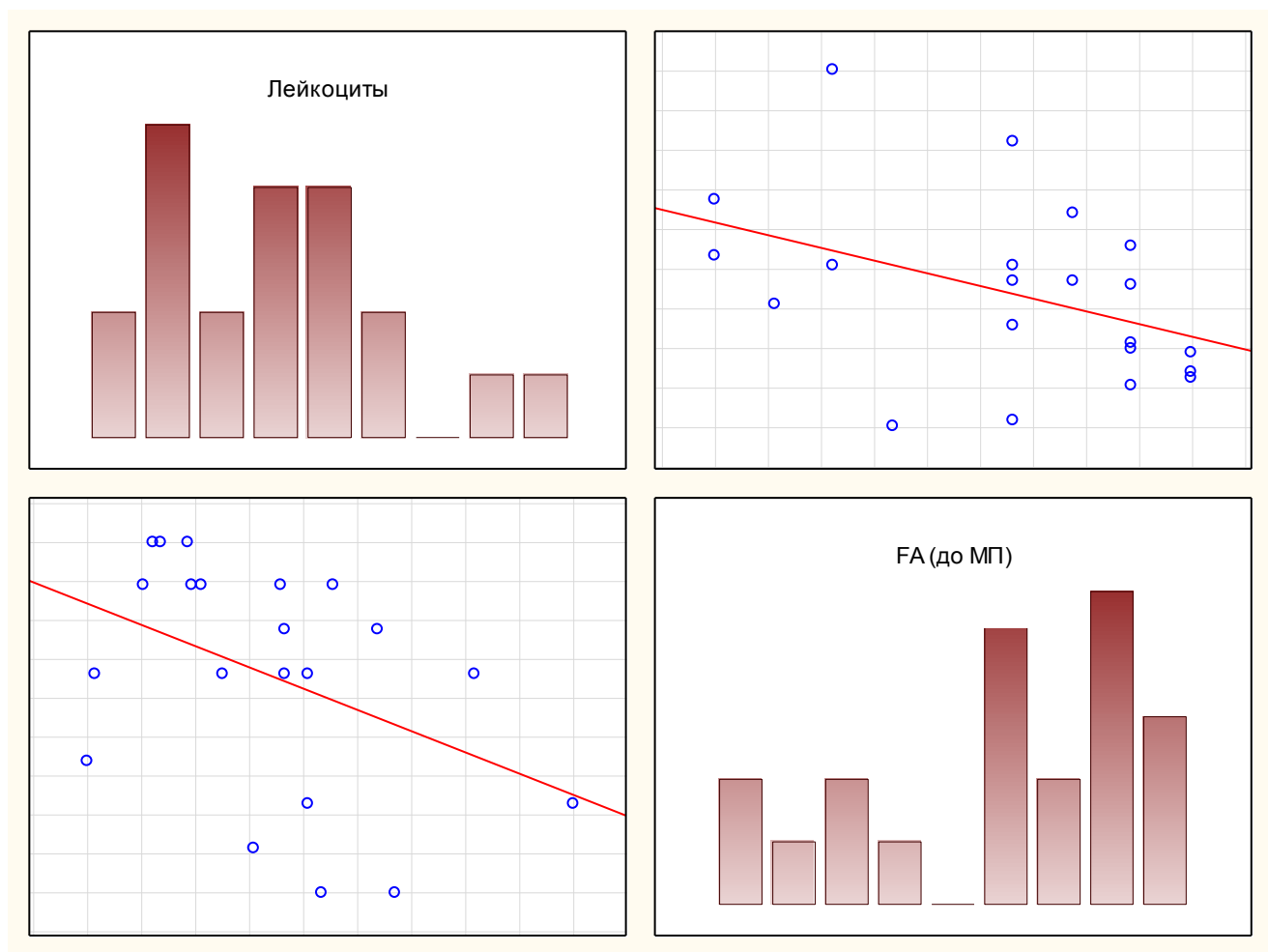


Рисунок 10. Отрицательная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и фибринолитической активностью

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 (n=4). В группе с низким риском развития тромбозов инсульт развился в 2 случаях (15%).

3.3. Характеристика пациентов по данным инструментальных методов исследования

3.3.1. Оценка ангионейровизуализационных данных

По данным магнитно-резонансной томографии 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 группе исследования отмечалось расширение периваскулярных пространств при отсутствии артериальной гипертензии (АГ). Для анализа состояния белого вещества головного мозга была использована модифицированная шкала Fazekas по данным которой наличия лейкоареоза в глубоких отделах головного мозга выявлено не было. Очаговые изменения сосудистого генеза более характерны для ИП (Табл. 24). В группе контроля в 70% случаев отмечалось развитием лейкоареоза средней степени выраженности по шкале Fazekas среди пациентов с ДЭ, стоит отметить, что клинически подобное поражение белого вещества проявляется в основном снижением когнитивных и мнестических функций.

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

МПЗ (без инсульта):	Очаговые изменения на МРТ	Без очаговых изменений на МРТ
Истинная полицитемия	61,3% ¹	38,7%
Эссенциальная тромбоцитемия	38,7% (n=12)	61,3% (n=19)
Первичный миелофиброз	38,1% (n=8)	61,9% (n=13)

¹– p = 0,07

При сопоставлении локализации очаговых изменений головного мозга с группой сравнения 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. 11).

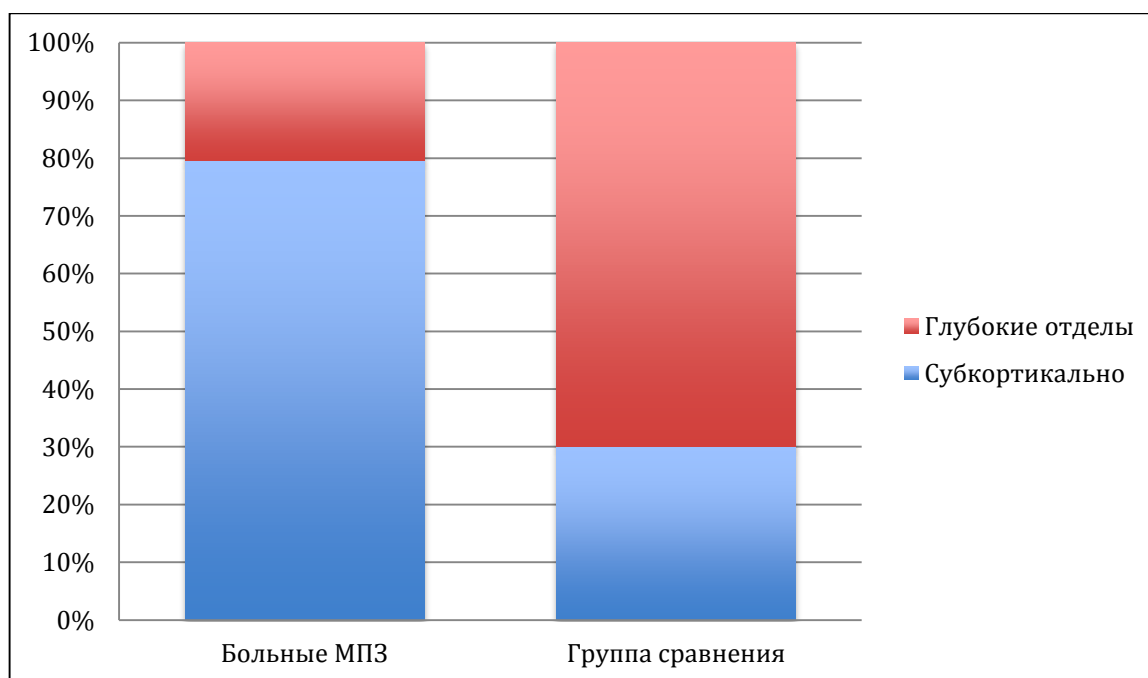


Рисунок 11. Распределение очаговых изменений в зависимости от локализации

При детальном рассмотрении гематологических параметров в группе исследования в зависимости от развития очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза получены следующие данные: уровень гемоглобина достоверно был выше среди пациентов с очаговыми изменениями ($p=0,0003$), уровень тромбоцитов был достоверно выше среди пациентов с очаговыми изменениями ($p=0,006$), влияние уровня эритроцитов в периферической крови статистически не подтверждено ($p=0,8$). Уровень лейкоцитов, СОЭ, агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина, уровень МНО, АТШ и ФфВиллебранда также не подтвердили своего влияния на развитие очаговых изменений. Напротив, снижение показателей деформируемости эритроцитов статистически достоверно влияло на развитие вышеописанных изменений ($p=0,007$), а также повышение времени формирования трехмерных эритроцитарных агрегатов достоверно влияло на развитие очагов сосудистого генеза ($p=0,009$). Повышение уровня фибриногена, протромбинового индекса, гематокрита значимо влияло на появление очаговых изменений. Уменьшение протромбинового времени, фибринолитической активности и индекса фибринолиза также достоверно ассоциировано с развитием очаговых изменений в группе исследования. В группе контроля уровень фибриногена был статистически выше среди пациентов с очаговыми изменениями ($p=0,006$).

По биохимическим показателям в группе исследования не выявлено достоверных данных о корреляции между очагами и изменениями в биохимическом анализе крови. По данным ультразвуковой потокзависимой вазодилатации показатели были значительно ниже среди пациентов с очаговыми изменениями в группе исследования ($p=0,0003$) (Табл. 25).

Очаги сосудистого генеза были достоверно ассоциированы с возрастом пациентов: медиана возраста пациентов, у которых были выявлены изменения при МРТ составила 51 год [42,5;55], в то время, как пациенты без подобной патологии были значимо моложе (медиана возраста – 36 лет [29,5;50,5]) ($p=0,000029$). Статистически значимых различий по полу выявлено не было.

Гематологические параметры пациентов с очаговыми изменениями и без(по данным МРТ)

Показатели Медиана, [межквартильный интервал]	Пациенты с очаговыми изменениями (n=60)	Пациенты без очаговых изменений (n=44)	P
Нь (г/л)	144,5 [136,5;159]	134 [120,5;145]	0,005'
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	678[527;845]	455,5 [447;619,5]	0,006
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5,0 [4,5;5,6]	4,7 [4,1;5,3]	0,08
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	7,0 [5,85;8,45]	7,3 [5,8;9,3]	0,61
СОЭ (мм/час)	5 [4;10]	6 [3;11,5]	0,98
АТ-Адр (%)	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'
Тs формирование агрегатов (сек.)	25,5 [17,2;42,3]	18,8 [12,9;29,9]	0,009'
Фибриноген (г/л)	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 (сек.)	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

При обследовании также оценивалась степень расширения ликворных пространств головного мозга по результатам которых получены следующие данные: в группе исследования в 95% случаев расширения ликворных пространств отмечено не было, исключение составили пациенты, перенесшие обширные инфаркты с компенсаторным увеличением желудочковых

пространств на стороне очага поражения. В группе контроля незначительное расширение желудочковых пространств было в 47% случаев.

По состоянию магистральных артерий головы, сосудов основания мозга и виллизиева круга в группе исследования получены следующие показатели: в 14,4% (n=15) случаев пациенты имели асимметрию кровотока по позвоночным артериям (в результате гипоплазии), в одном случае выявлялся асимметричный кровоток по внутренним сонным артериям, у 1-го пациента выявлялась асимметрия передних мозговых артерий, у 1-го пациента была асимметрия задних мозговых артерий. У 3 пациентов выявлена задняя трифуркация. Окклюзия одной из внутренних сонных артерий выявлялась в 3 наблюдениях, в 1 случаях – окклюзия одной из позвоночных артерий. Артериовенозных мальформаций, аневризм в исследуемой группе выявлено не было.

Также выполнялось исследование венозной системы головного мозга в режиме веносинусографии по результатам которой в группе исследования были получены следующие данные: в 23% (n=24) случаев отмечалась асимметрия кровотока по поперечным и сигмовидным синусам, в 4 случаях - аплазия одного из поперечных синусов. Тромбозы венозных синусов развились у 5 пациентов – в 7% случаев (n=3) у пациентов с ИП, в 5% случаев (n=2) у пациентов с ЭТ.

По данным ультразвукового исследования в основной группе у 67% (n=69) пациентов каких-либо структурных изменений в системе брахиоцефальных артерий выявлено не было, в 27% случаев (n=28) выявлено утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий, в 6% (n=7) – тромботическая окклюзия внутренних сонных артерий без признаков атеросклеротического поражения. В группе контроля в 51% (n=33) выявлялось стенотическое поражения магистральных артерий головы атеросклеротического генеза (Табл. 26).

**Ультразвуковые характеристики атеросклеротического поражения
пациентов в группе исследования и контроля**

Магистральные артерии головы	ОНМК (с МПЗ) n=21	ОНМК (без МПЗ) n=30	ХЦВП (с МПЗ) n=83	ХЦВП (без МПЗ) n=35
Атеросклеротическое поражение МАГ (до 20%)	0% (n=0)	30% (n= 9)	5% (n=4)	11% (n=4)
Утолщение КИМ	12% (n=2)	53% (n=5)	35% (n=28)	11% (n=6)
Атеросклеротическое поражение МАГ (от 20-50%)	0% (n=0)	36% (n=11)	0% (n=0)	25% (n=9)

*3.3.2. Оценка резервных возможностей и регуляторной функции
сосудистой стенки*

Для оценки функциональных свойств эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (поток-зависимая вазодилатация), по данным которой наименьшая степень вазодилатирующей активности была характерна для пациентов с перенесенным инсультом ($p=0,011$), что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия. Различия в ПЗВД по подтипам МПЗ: при эссенциальной тромбоцитемии медиана значения 9,1% [4; 14], при истинной полицитемии 7% [4; 10], первичном миелофиброзе 7% [7; 14]. При сопоставлении данных о ПЗВД и ее ассоциации с головной болью получены данные о корреляции между уровнем ПЗВД и развитием головной боли, т.е. чем ниже показатели ультразвуковой манжеточной пробы, тем более выражен цефалгический синдром [163; 164].

Таким образом, при сравнении результатов ПЗВД в зависимости от подтипа статистически достоверных различий не выявлено. Можно сказать, что вариант миелопролиферативного заболевания не влияет на функциональное состояние, влияет само наличие МПЗ как такового, поскольку, в целом, видна тенденция к снижению реакции дилатации.

Для сравнения групп при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения при МПЗ и групп с острыми и хроническими НМК без МПЗ

взяли пациентов сопоставимых по полу и возрасту. В группу с ОНМК без МПЗ вошли 30 человек, перенесших инсульт в анамнезе на фоне сопутствующей сосудистой патологии (артериальной гипертонии, атеросклерозом магистральных артерий головы), в группу с ХЦВЗ без МПЗ вошли 35 пациентов сопоставимых по полу и возрасту также с сопутствующей сосудистой патологией.

При анализе результатов, 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 выраженном повреждении эндотелия, возможно, связанным с более активным патологическим взаимодействием тромбоцитов и сосудистой стенки (Табл. 27).

Таблица 27

Результаты потокзависимой вазодилатации среди пациентов в группе исследования и контроля

Магистральные артерии головы	ОНМК (с МПЗ)	ОНМК (без МПЗ)	ХЦВЗ (с МПЗ)	ХЦВЗ (без МПЗ)
УЗ манжеточная проба (средний процент дилатации). В норме – более 10%	3% [1; 4,3]	6% [1; 6,6]	8% [2;7,8]	9% [3;8,3]

Для оценки функциональных свойств эндотелия была использована биохимическая манжеточная проба, оценивалась антиагрегационная активность по данным АТ-АДФ и АТ-Адр до и после локальной ишемии, в норме показатели агрегации не изменяются, либо уменьшаются, при патологии – увеличиваются (увеличение более 30-40% принято считать за выраженную антиагрегационную недостаточность сосудистой стенки). При исследовании АТ-АДФ и АТ-Адр до МП: самые низкие показатели агрегации

тромбоцитов были в группе с ИП под влиянием адреналина [12; 38]. Общее снижение агрегационных свойств тромбоцитов в группе исследования было связано с приемом антиагрегантов. При исследовании АТ-АДФ и АТ-Адр до и после локальной ишемии получены данные об увеличении в среднем на 30% агрегации в группе с ЭТ, что говорит о недостаточной антиагрегационной активности эндотелия. Антикоагулянтная активность сосудистой стенки оценивалась по изменению показателя АТШ (%). По данным которого до МП самые низкие показатели были в группе с ИП 97 [96;120]. Однако, существенных изменений АТШ на фоне манжеточной пробы получено не было, что говорит о сохранной антикоагулянтной активности сосудистой стенки. Фибринолитическая активность сосудистой стенки оценивалась по показателям индекса фибринолиза (FII) и общей фибринолитической активности (FA). Фибринолитическая активность (FA) была существенно ниже после создания локальной ишемии в группе с ИП. Индекс фибринолиза (FII) также существенно снижался в группе с ИП, что свидетельствует об общем снижении фибринолитической активности сосудистой стенки у данной категории больных. Прокоагулянтная активность оценивалась по данным фФВиллебранда, уровня фибриногена до и после манжеточной пробы. Показатели фФВиллебранда (fVW) существенно увеличивались в группе с ИП и ПМФ после выполнения МП. Уровень фибриногена (Fibr) достоверно повышался после МП в группе с ИП и ПМФ, эти данные говорят о прокоагулянтном состоянии эндотелия в данной группе пациентов.

Также до и после манжеточной пробы исследовались морфофункциональные характеристики эритроцитов. Показатели агрегации эритроцитов, деформируемости, время образования монетных столбиков, индекс агрегации, а также скорость полной дезагрегации в норме после ишемии не изменяются, при увеличении более 20% принято считать выраженным изменением морфофункциональных свойств эритроцитов. Наиболее низкий уровень деформируемости эритроцитов (DI_{max}) до МП был в группе с ИП (0,43 [0,42; 0,49]), после МП показатели деформируемости

сопоставимы между ИП и ЭТ. По данным показателей амплитуды агрегации (Amp) самая низкая степень была отмечена в группе с ПМФ, как до (7,3 [7; 8,3]), так и после МП (6,6 [5,5; 7,2]). Скорость образования эритроцитарных монетных столбиков (Tf) была выше в группе с ЭТ 4,6 [2,5; 8,9]. Самый высокий 23,5 [15; 32,2] показатель скорости образования трехмерных агрегатов (Ts) до и после манжеточной пробы соответственно, был в группе с ПМФ. Самый высокий индекс агрегации (AI) до и после МП был в группе с ИП. Самая низкая скорость полной дезагрегации (γ dis) - параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов до и после МП была в группе с ИП. Таким образом, можно заключить, что наиболее значимыми изменениями функциональных свойств эритроцитов в ответ на локальную ишемию были в группе с ИП (Табл. 28).

Таблица 28

Показатели биохимической манжеточной пробы в зависимости от типа МПЗ в сравнении с группой контроля

Показатели Медиана, [меж- квартильный интервал]	ИП	ЭТ	ПМФ	Контроль
Агр. Адр (до МП) (%)	19 [12; 38]	22 [13; 41]	21 [11; 36]	25 [14; 55]
Агр. АДФ (до МП) (%)	32 [22; 41]	24 [15; 43]	26 [10; 39]	28 [19; 49]
Агр. Адр. (после МП) (%)	16 [12; 36]	28 [12; 35]	24 [10; 36]	33 [18; 45]
Агр. АДФ (после МП) (%)	25 [19; 37]	25 [15; 40]	28 [13; 39]	38 [30; 56]
Dlmax (до МП)	0,43 [0,42; 0,49]	0,49 [0,47; 0,54]	0,48 [0,45; 0,55]	0,505 [0,49; 0,52]
Dlmax (после МП)	0,49 [0,46; 0,52]	0,5 [0,46; 0,54]	0,48 [0,45; 0,57]	0,52 [0,495; 0,545]
Amp (до МП)	10,1 [8,7; 12,4]	8,9 [7,5; 11,1]	7,3 [7; 8,6]	10,65 [6,8; 13,3]
Tf (до МП) (с.)	2,8 [1,9; 5,1]	4,6 [2,5; 8,9]	3,8 [2,4; 5,6]	3,05 [3,05; 8,3]
Ts (до МП) (с.)	22,9 [15,6; 34,6]	20,6 [14,3; 36,5]	23,5 [15; 32,2]	24,7 [18,95; 27,85]
AI (до МП) (с.)	51,7 [39; 63,5]	48,9 [30,5; 61,65]	50 [39,1; 60,5]	54,4 [38,4; 61,6]
γ dis (до МП)	150 [100; 200]	100 [100; 175]	100 [100; 140]	102,5 [100; 550]
Amp (после МП)	8,6 [7,2; 10,5]	8 [6,5; 10,2]	6,6 [5,5; 7,2]	7,45 [6,4; 10,4]
Tf (после МП) (с.)	2,8 [2,4; 3]	4,7 [3,1; 8,5]	3,7 [2,1; 5,7]	2,5 [2,05; 10,9]
Ts (после МП) (с.)	19,7 [15,9; 30,8]	22,3 [15,9; 33,8]	27,1 [18,8; 31,2]	18,2 [14,4; 28,5]
AI (после МП)	53,1 [44,4; 60,6]	48,65 [30,6; 60]	51,45 [38,8; 59,3]	59,1 [38,5; 62,1]

ydis (после МП)	200 [80;250]	100 [100; 140]	100 [100; 150]	100 [100;300]
fVW (до.МП) (%)	103 [90; 129]	110 [97; 126]	100 [86; 129]	135 [120; 158]
fVW (после МП) (%)	118 [91;141]	110,5 [87; 129]	129 [93; 140]	134 [102; 144]
АТШ(до. МП) (%)	97[96;120]	98[93;110]	120[99;118]	93[90;104]
АТШ(после МП) (%)	102[97;116]	103[103;118]	117[102;118]	94[92;99]
Fibr. (до МП) (г/л)	3,117 [2,6; 3,6]	3,1 [2,8; 3,7]	3,365 [2,759; 3,658]	3,439 [3,003; 3,926]
Fibr. (после МП) (г/л)	3,376 [2,7; 3,7]	3,2 [2,7; 3,9]	3,4925 [2,941; 3,753]	3,733 [3,062; 4,554]
FA (до МП) (%)	15 [14;17]	17 [16; 18]	16,5 (15; 18)	15 [14;16]
FI (до МП)	0,9 [0,7; 1]	0,9 [08; 1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,8 [0,6; 0,9]
FA (после МП) (%)	11 [13; 17]	17 [15; 18]	17 [15; 19]	15 [15; 16]
FI (после МП)	0,5 [0,4; 1]	0,8 [0,7; 1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,7 [0,6; 0,9]

3.3.3. Оценка показателей гемореологии и гемостаза

Для более детальной оценки зависимости гематологических параметров и развития цереброваскулярной патологии пациенты с различными типами МПЗ были объединены в общую группу и разделены на пациентов с острыми и хроническими ЦВЗ [168].

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 (Табл. 29).

Таблица 29

Показатели системы гемореологии и гемостаза при острой и хронической цереброваскулярной патологии

Ср. \pm ср. кв. откл.	ОНМК (с МПЗ)	ОНМК (без МПЗ)	ХЦВП (с МПЗ)	ХЦВП (без МПЗ)	Норма
АДФ-АТ (%)	$28,2\pm 3,01^*$	$38,3\pm 4,3$	$29,5\pm 3,1$	$41,4\pm 4,5$	40-46
АТ-Адр (%)	$29,5\pm 3,2$	$35,4\pm 4,6$	$25,01\pm 2,8$	$36,8\pm 4,2$	37-43
Деформируемость эритроцитов	$0,43\pm 0,037^*$	$0,51\pm 0,043^{**}$	$0,45\pm 0,044^{**}$	$0,53\pm 0,023$	0,52-0,55
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	$10,6\pm 0,74$	$8,1\pm 0,6$	$9,3\pm 0,86$	$7,64\pm 0,61$	7-10
Время образования монетных столбиков (с.)	$5,4\pm 0,42^*$	$6,0\pm 0,55$	$5,8\pm 0,37$	$6,0\pm 0,62$	2,5-7
Время образования трехмерных агрегатов (с.)	$39\pm 5,64$	$36,2\pm 4,23$	$33,6\pm 2,42$	$33\pm 2,28$	18-50
Прочность агрегатов (с.)	$267,9\pm 18,8^*$	$185\pm 20,6$	$210,5\pm 16,7$	$125,6\pm 14,5$	79-110
Фактор Виллебранда (%)	$111\pm 9,3$	$98,6\pm 10,5$	$117,5\pm 12,8$	$104,2\pm 10,6$	79-110
Ht (%)	$50\pm 2,27^*$	$44,6\pm 2,81$	$46,4\pm 2,9$	$39\pm 2,6$	35-45
Антитромбин III (%)	$95,6\pm 8,27$	$110,4\pm 10,9$	$112,5\pm 13,2$	$105,4\pm 10,9$	71-115
ФА (%)	$12,7\pm 0,11^*$	$17,2\pm 0,12$	$13,3\pm 0,11^{**}$	$18,6\pm 0,14$	14-18

ИФ	0,60±0,05*	0,9±0,012	0,58±0,01**	1,0±0,05	0,8-1,2
Фибриноген (г/л)	3,35±0,30	3,9±0,42	3,5±0,28	3,5±0,31	3,2-4,0

*p<0,05

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

При хроническом течении цереброваскулярных заболеваний в сочетании с очаговыми изменениями головного мозга было показано, что эти изменения в 80% случаев были ассоциированы с мутацией *JAK2V617F*, в то время как среди пациентов без очаговых изменений эта мутация встречалась лишь в 53% случаев. 77% пациентов в группе исследования, перенесших инсульт, имели мутацию в гене *JAK2V617F*, инсульт чаще развивался у лиц мужского пола. Выявлена положительная корреляция между возрастом пациентов и аллельной нагрузкой *Jak2* ($r=0,3$, $p<0,05$), чем выше возраст пациентов, тем выше аллельная нагрузка. В группе контроля мутации в гене *JAK2* обнаружено не было. (Табл. 30).

Таблица 30

Наличие мутации *JAK2* и ОНМК

	Инсульт	Без инсульта	P=
<i>JAK2</i> (по наличию)	16 (76,2%)	60 (72,3%)	>0,05

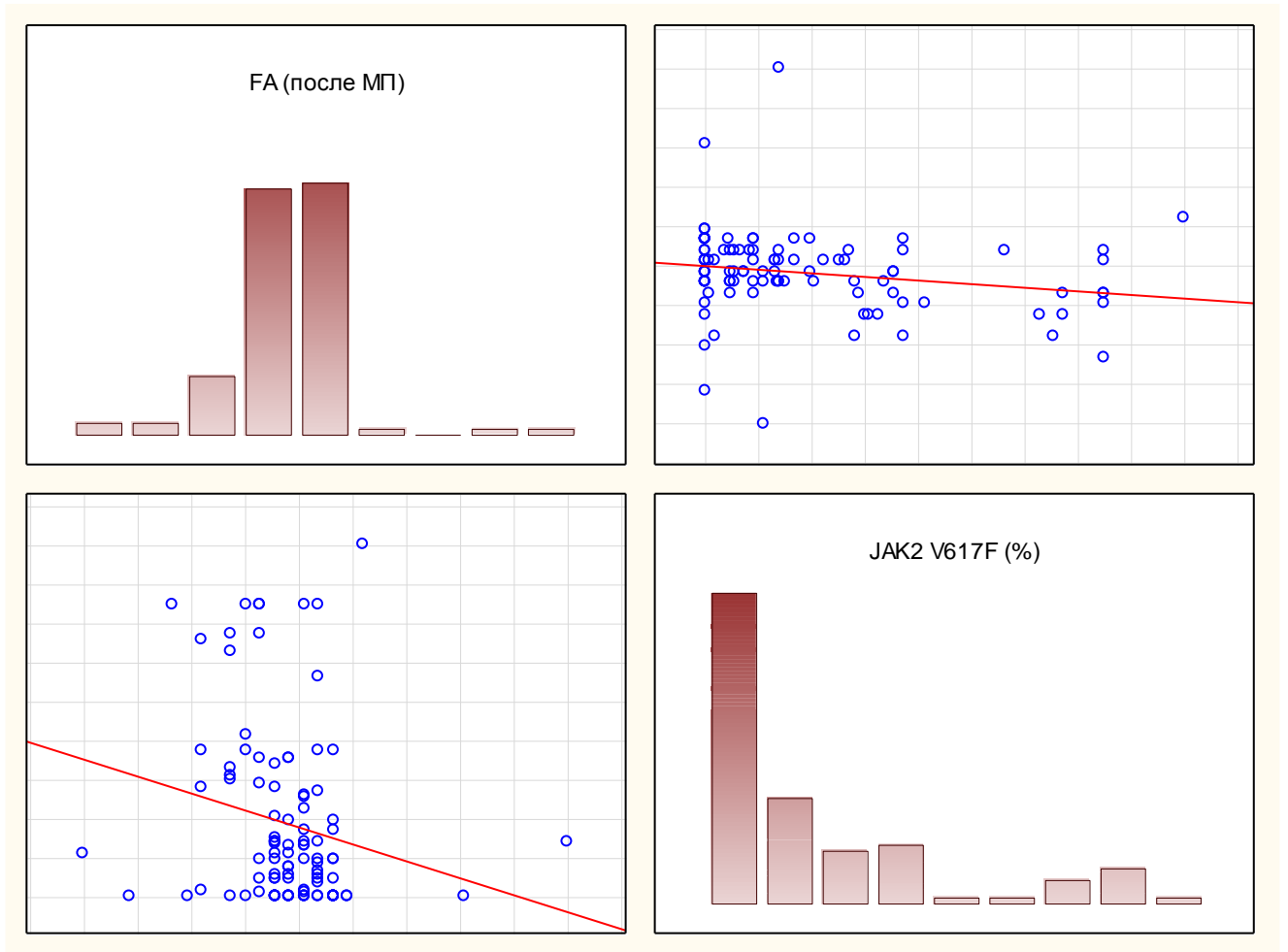
У пациентов с инсультами на фоне тромбозов магистральных артерий головы медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* составила 30% [13,5;36,5], у пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии - 13% [1;36], у пациентов без инсульта медиана составила 10% [0;29] [171].

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 ($p=0,003$), наибольшая распространенность и степень аллельной нагрузки была представлена в группе с ИП, что объясняется наибольшей частотой встречаемости этой мутации по сравнению с другими типами МПЗ.

При сравнении уровня тромбоцитов в зависимости от JAK2V617F корреляционной связи выявлено не было. Также при ЭТ уровень тромбоцитов статистически достоверно не влиял на развитие как артериальных, так и венозных тромбозов, что согласуется с международными данными.

Для оценки степени влияния на развитие ЦВЗ наличия мутации как таковой и аллельной нагрузки гена JAK2V617F были проведены исследования различных показателей. Статистически достоверных данных о влиянии JAK2 на степень потокзависимой вазодилатации получено не было ($p=0,463$). С высокой степенью достоверности наличие мутации в гене JAK2 среди пациентов группы исследования влияло на уровень гемоглобина ($p=0,000007$), СОЭ ($p=0,00014$). Данных о влиянии мутации на уровень эритроцитов, цветовой показатель, тромбоциты, лейкоциты и агрегацию тромбоцитов под влиянием адреналина не получено. Напротив, выявлена связь между мутацией JAK2V617F 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 JAK2 ($p=0,008$). Также статистически достоверна связь между геном JAK2 и уровнем гематокрита ($p=0,000001$), АЧТВ (в сторону его повышения) ($p=0,041$), а также снижением фибринолитической активности ($p=0,045$). По данным корреляционного анализа в группе исследования в целом выявлена отрицательная корреляция между уровнем аллельной нагрузки Jak2 и фибринолитической активностью ($r=-0,27$) - чем выше аллельная нагрузка, тем ниже фибринолитическая активность (Рис. 12),(Табл. 31).



*Рисунок 12. Отрицательная корреляционная связь мутации в гене **ЖАК2V617F** и уровнем фибринолитической активностив группе исследования*

**Параметры крови в группе исследования и их связь с мутацией в гене
Jak2V617F**

Показатели Медиана,[меж- квартильный интервал]	Наличие мутации JAK2	Нет JAK2	P=
ПЗВД (%)	8 [4,5;12]	9 [5;13]	0,463
НЬ (г/л)	144 [136;159]	123 [117;140]	0,000007'
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	378 [313;557]	465 [359;699]	0,09
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5 [4,6;5,8]	4,2 [3,9;4,7]	0,113
ЦП	0,85 [0,77;0,91]	0,89 [0,84;0,92]	0,106
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	7,3 [5,9;9,1]	7 [5,2;8,1]	0,215
СОЭ (мм/час)	5 [3;9,5]	9 [6;15]	0,00014'
АТ-Адр (%)	21 [13;40,5]	19,5 [11;33,5]	0,28
АТ-АДФ (%)	29 [17;43]	23,5 [11,5;36]	0,037'
Амплитуда агрегации	8,3 [6,8;10,2]	7,1 [6,4;8,2]	0,029'
Гамма диссоциации	150 [80;110]	100 [100;188]	0,026'
Фибриноген (г/л)	3,12 [2,64;3,56]	3,42 [2,87;3,83]	0,008'
Гематокрит (%)	43 [39;47]	36,5 [34;41]	0,000001'
АЧТВ (с.)	30,35 [27,95;33,8]	17 [15;19]	0,041'
Фибринолитическая активность (%)	16 [14;18]	29,4 [25,5;31,9]	0,045'

' статистически значимо при p<0,05

По данным корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между мутацией в гене JAK2V617F в группе исследования в

целом и уровнем эритроцитов – чем выше аллельная нагрузка, тем выше уровень эритроцитов $r=0,49$ (Рис. 13).

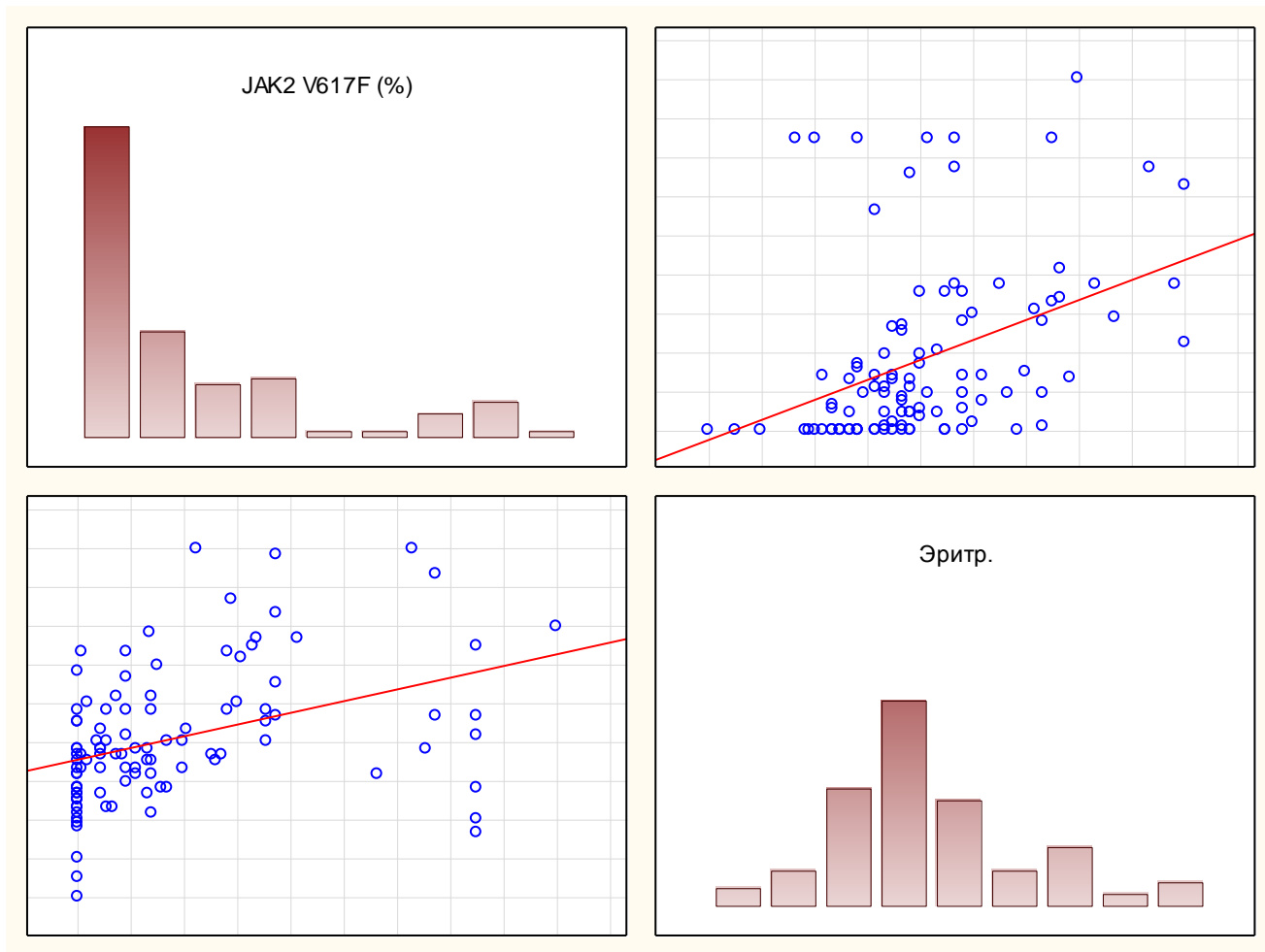


Рисунок 13. Корреляция между аллельной нагрузкой JAK2 и эритроцитами

По данным корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между мутацией в гене Jak2V617F в группе исследования и уровнем гематокрита – чем выше аллельная нагрузка, тем выше уровень гематокрита $r=0,49$ (Рис. 14).

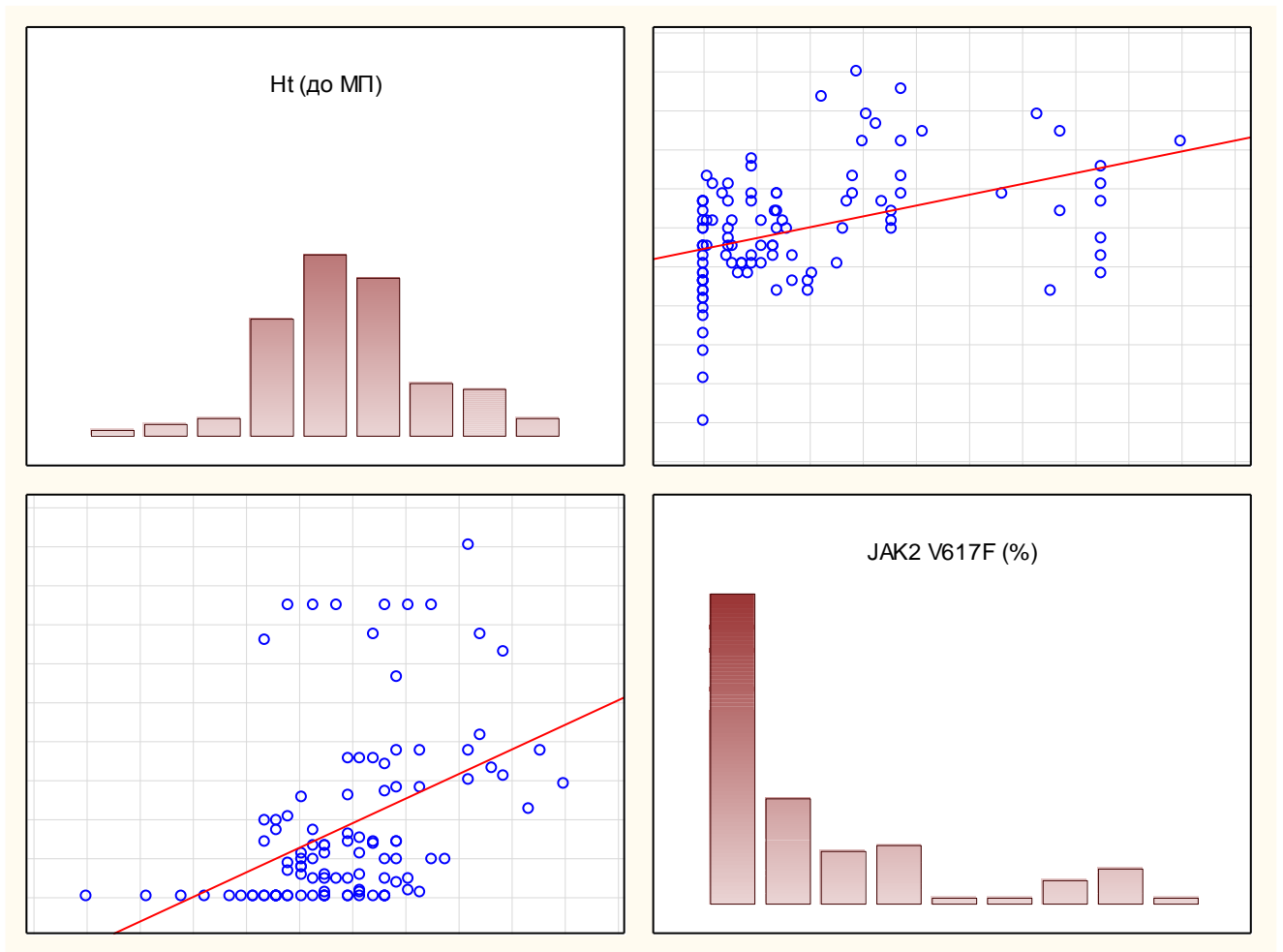


Рисунок 14. Положительная корреляционная связь между *JAK2* и уровнем гематокрита

В группах ЭТ и ИП аллельная нагрузка *JAK2* положительно коррелирует с уровнем эритроцитов $r=0,43$, $r=0,31$ 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 (Рис. 15,16).

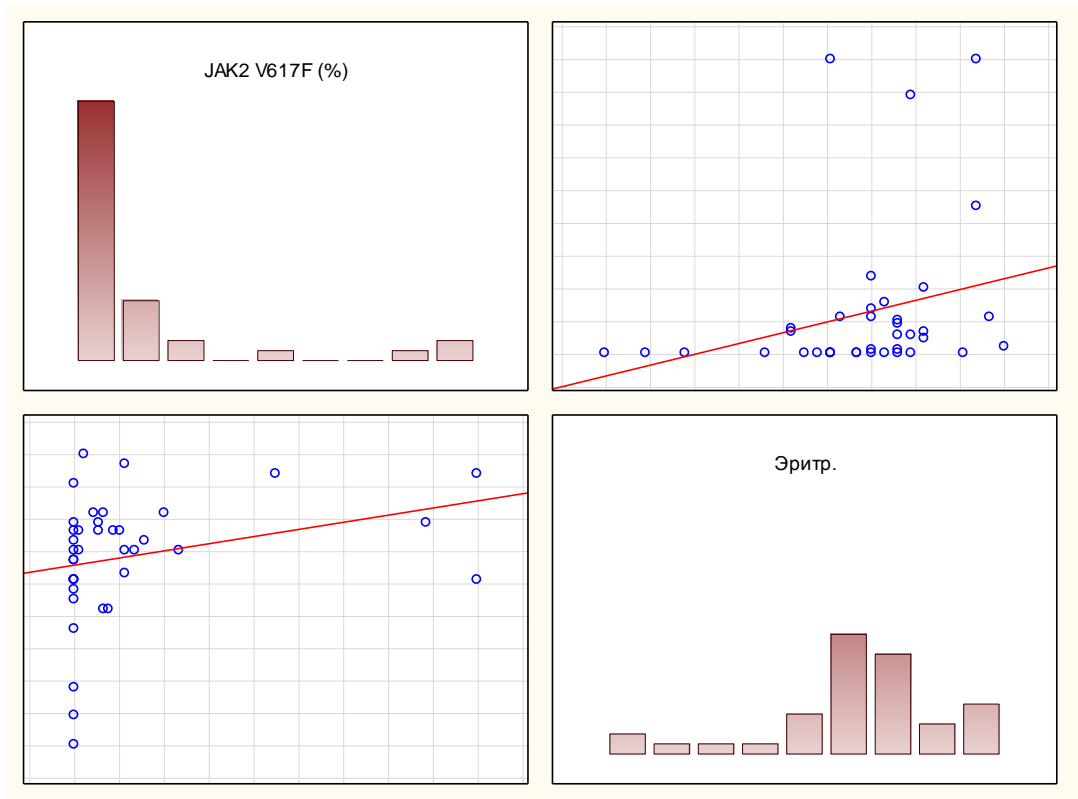


Рисунок 15. Корреляционная связь аллельной нагрузки *JAK2* при эссенциальной тромбоцитемии и уровнем эритроцитов

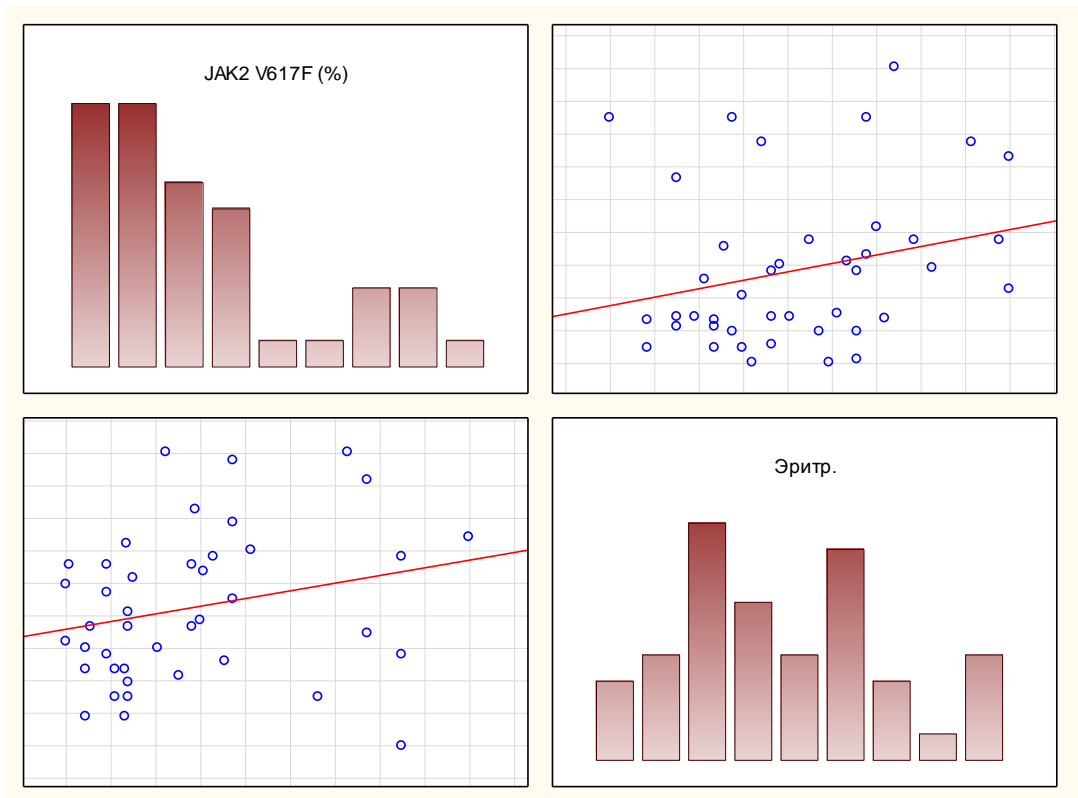


Рисунок 16. Корреляционная связь аллельной нагрузки V617F гена *JAK2* при истинной полицитемии и уровнем эритроцитов

3.4. Клинические примеры

Для более детального освещения проблемы развития цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях представим несколько клинических случаев этой коморбидной патологии.

Клинический случай цефалгического синдрома на фоне МПЗ №1.

Пациентка В., 42 лет. Наблюдается в Гематологическом научном центре с 2011 года с диагнозом: «Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия». Обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ Научный центр неврологии с **жалобами** на головные боли в теменной области, давящего характера. Из **анамнеза** известно, что головные боли беспокоят пациентку около 4 лет, преимущественно в теменной области, периодичностью 5-6 раз в неделю, головная боль давящего характера, беспокоит почти постоянно, невысокой интенсивности, не купирующаяся приемом стандартных обезболивающих препаратов (НПВС). Пациентка отмечает, что интенсивность и частота головной боли снижается с падением уровня тромбоцитов ниже 500 тыс. Таким образом, учитывая длительное течение заболевания, связь начала заболевания с постановкой диагноза «Миелопролиферативное заболевание», отсутствие эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов, изменение характера цефалгического синдрома в зависимости от уровня тромбоцитов, позволяет предположить диагноз: **цефалгический синдром (вторичного генеза)**. По данным шкалы: 1) интенсивность головной боли (3-4) – 1 балл; 2) частота головной боли (более 4 раз в неделю) – 1 балл; 3) характеристика головной боли (давящая) – 1 балл; 4) уровень тромбоцитов (более 450 тыс) – 1 балл; 5) прием циторедуктивной терапии (нет) – 0 баллов; 6) есть ли снижение интенсивности боли после начала приема циторедуктивной терапии (нет) – 0 баллов; 7) начало головной боли совпадает с развитием МПЗ (да) – 1 балл; 8) головная боль усиливается с ухудшением течения миелопролиферативного

заболевания (да) - 1 балл; 9) головная боль уменьшается с улучшением течения миелопролиферативного заболевания (да) - 1 балл; 10) есть ли *JAК2* (да) - 1 балл; 11) наличие ауры (нет) – 1 балл; 12) локализация головной боли (теменная область) – 1 балл; 13) эффективность приема НПВС (нет) – 1 балл; 14) прием обезболивающих препаратов более 4 раз в неделю (да) – 0 баллов; 15) есть ли по женской линии у родственников головные боли мигренозного характера (нет) – 1 балл. По «шкале головной боли при МПЗ» 12 баллов – **вторичная головная боль.**

Представленный клинический случай иллюстрируют вариабельность цефалгического синдрома среди пациентов с МПЗ.

Клинический случай нарушения мозгового кровообращения по типу гемореологической микроокклюзии у пациентки с истинной полицитемией №2.

Пациентка К., 45 лет, обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии с **жалобами** на головокружение, головную боль, покраснение лица, общую слабость. Из **анамнеза** известно, что больная около года назад отметила покраснение лица, рук. Самостоятельно стала принимать антигистаминные препараты, на фоне приема которых улучшения не наступало. Постепенно стала отмечать кожный зуд, появились приступы головокружения, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой, выраженной общей слабостью. После обращения к терапевту был выявлен эритроцитоз ($8,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($950 \times 10^9/л$), лейкоциты ($9,3 \times 10^9/л$), повышение уровня гемоглобина до 175 г/л, гематокрит 60%. В связи с выявленными изменениями в крови была направлена к гематологу. При обследовании в Гематологическом научном центре был установлен диагноз «Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия». На фоне двухнедельной циторедуктивной терапии гидроксимочевиной 2000 мг/сутки, симптоматической терапии ацетилсалициловой кислотой, пентоксифиллином отметила улучшение общего состояния, однако через 2

недели после вышеуказанного курса вновь выросли вышеуказанные симптомы в виде резкого усиления головокружения, появления тошноты, рвоты, в связи с чем пациентка не могла вставать с постели и самостоятельно передвигаться.

При поступлении: состояние удовлетворительное, лицо гиперемировано. Пациентка в сознании, контактна, умеренное головокружение при поворотах. Головной боли на момент осмотра нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Выпадения полей зрения нет. Зрачки и глазные щели равные, фотореакции живые, объем движения глазных яблок полный. Снижена поверхностная чувствительность на левой половине лица. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Лицо симметричное. Нистагма нет. Мягкое небо подвижное. Небный, глоточный рефлексы живые. Пожимание плечами симметричное. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Патологических знаков нет. Сухожильные рефлексы живые, более выражены слева. Пальце-носовую пробу выполняет с дисметрией левой рукой. В пробе Ромберга неустойчива.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

При магнитно-резонансной томографии головного мозга: в правом полушарии мозжечка выявляется небольшой очаг без четких контуров с повышенной интенсивностью сигнала на ДВИ, слабо пониженной в режимах T2 T2d-1. (Рис.17).

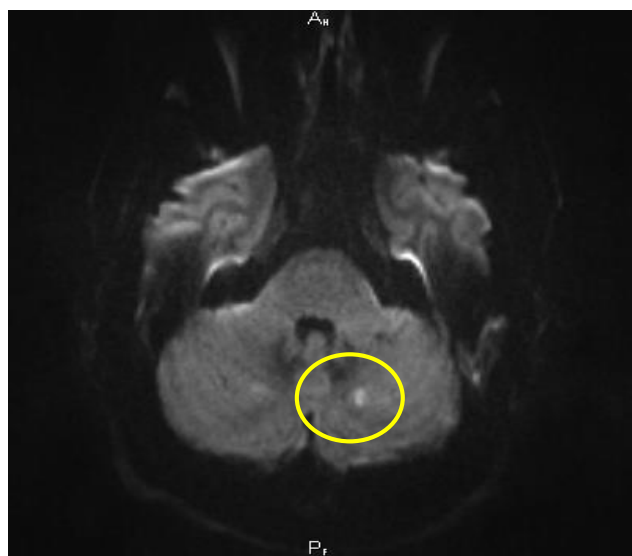


Рисунок 17. Пациентка К., 45 лет. Магнитно-резонансная томография. Инфаркт в правом полушарии мозжечка

Данные соответствуют острому инфаркту. МР-ангиография - без патологии. ЭХО кардиография: без патологии. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: без гемодинамически значимых стенозов.

Пациентке выполнено детальное гемореологическое обследование: а) в клиническом анализе крови сохранялся эритроцитоз $7,9 \times 10^{12}/л$, высокий уровень гемоглобина 175 г/л, тромбоцитоз $787 \times 10^9/л$; б) в биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение уровня мочевой кислоты (возможно, на фоне проводимой специфической терапией гидроксимочевиной); агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ 22%, Адреналина 18%, на фоне длительного приема аспирина; в коагулограмме: гематокрит 60%, повышение ФфВиллебранда, свидетельствующего о включении в патологический процесс сосудистой стенки; также исследовались реологические характеристики эритроцитов. Обращает на себя внимание резко сниженный показатель деформируемости эритроцитов, что косвенно свидетельствует о риске тромбозов по типу гемореологической микроокклюзии. На фоне проводимой терапии (циторедуктивная терапия (500мг вечером), антиагрегантная, нейрометаболическая) улучшились показатели крови, уменьшились координаторные нарушения. Острое

развитие очаговой неврологической симптоматики на фоне гематологического заболевания - истинной полицитемии, в отсутствие стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий, кардиальной патологии и артериальной гипертонии в сочетании с выраженными гемореологическими нарушениями, а также существенный эффект от циторедуктивной, гематокорректорной терапии позволяет говорить о гемореологическом подтипе ишемического инсульта.

Клинический случай обширного полушарного инфаркта у молодого пациента с сопутствующим МПЗ: эссенциальная тромбоцитемия №3.

Пациент **К.**, **30 лет**, при поступлении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» предъявлял **жалобы** на слабость в левой руке и ноге. Из **анамнеза** известно, что на фоне абсолютного здоровья заболел остро, когда утром не смог встать с постели из-за слабости в левой руке и ноге. Бригадой СМП доставлен в неврологический стационар. При МРТ головного мозга признаки ишемии в правой височно-теменно-затылочной области. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий была выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии. Тромбэктомия, локальный тромболизис не проводились. При обследовании в остром периоде в общем анализе крови тромбоцитоз до 630 тыс. В связи с выраженными изменениями в крови и отсутствием сопутствующей сосудистой патологии консультирован в ФГБУ Гематологический научный центр, диагноз: «Миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия». Обратился Научный центр неврологии для проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении в неврологическом статусе: Сознание ясное. Ориентирован, адекватен. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки, глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма нет. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Левосторонний

спастический гемипарез: в проксимальных отделах левой руки до 1,5-2 баллов, в кисти до плегии, в ноге до 2 баллов. Мышечный тонус резко повышен в левой руке и ноге по спастическому типу. Сухожильные рефлексy S>B, резко повышены. Положительный симптом Бабинского слева. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно справа. В пробе Ромберга неустойчив. Левосторонняя гемигипестезия.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

При магнитно-резонансной томографии головного мозга: данные соответствуют постинфарктным изменениям в правом полушарии большого мозга (Рис.18). При МР ангиографии: окклюзия правой ВСА.

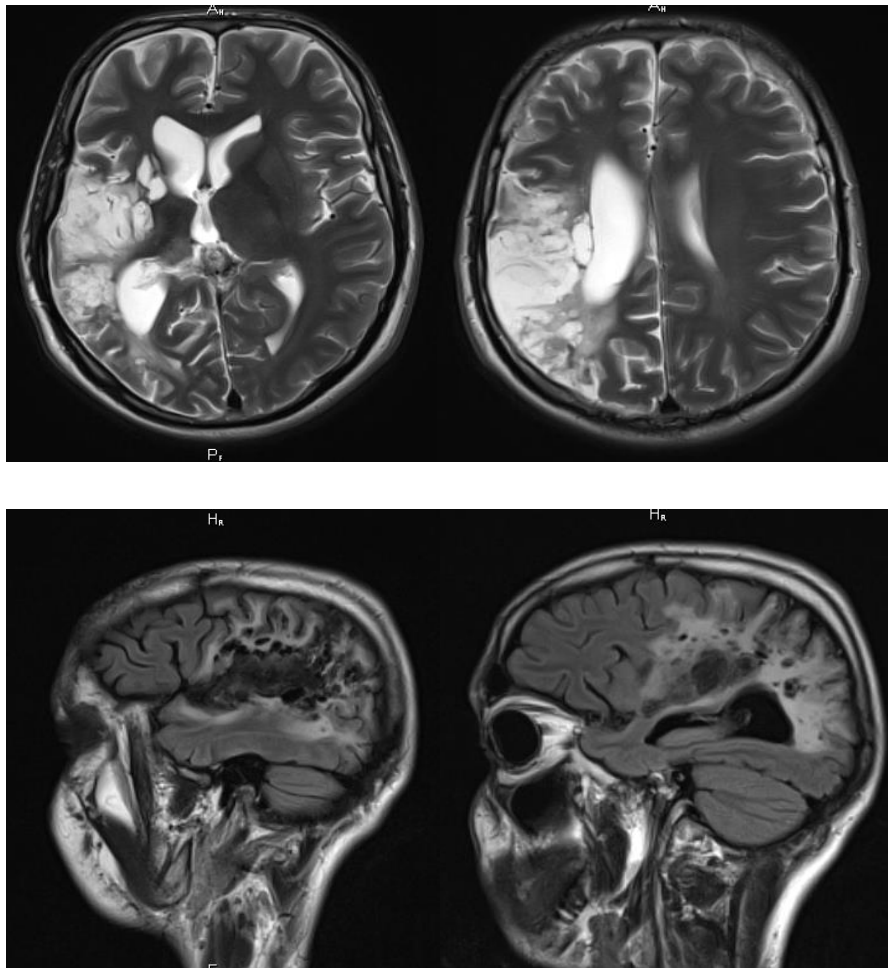


Рисунок 18. Пациент К., 30 лет. Магнитно-резонансная томография. Постинфарктные изменения в правом полушарии большого мозга.

ЭХО кардиография: без патологии. По данным МР-ангиографии: окклюзия правой ВСА (Рис. 19).



Рисунок 19. Пациент К., 30 лет. МР-ангиография: окклюзия правой ВСА

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: окклюзия правой ВСА (Рис.20).

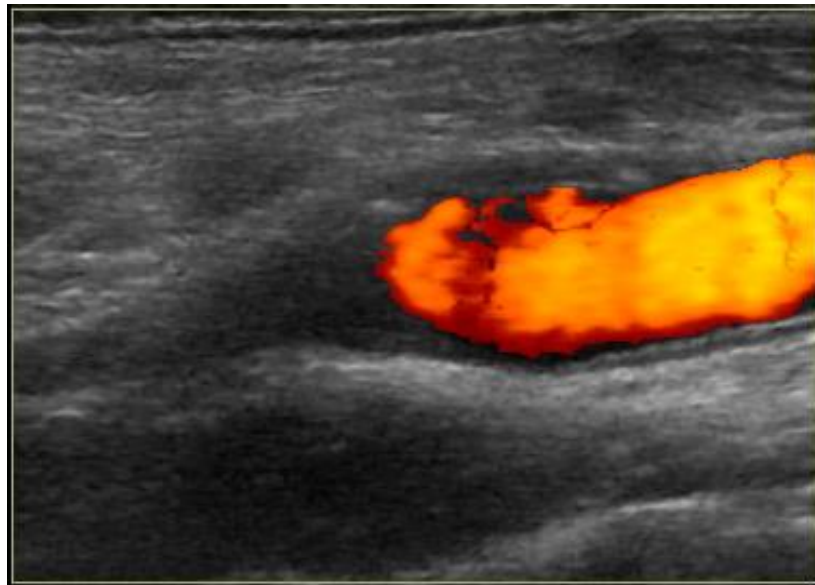


Рисунок 20. Пациент К., 30 лет. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: окклюзия правой ВСА

Пациенту выполнено детальное гемореологическое обследование: в клиническом анализе крови тромбоцитоз до $956 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии специфической циторедуктивной терапии); в биохимическом анализе крови без патологии; агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ 22%, Адреналина 24%, на фоне длительного приема плавикса; в коагулограмме без существенных отклонений от нормы на фоне приема ксарелто; исследование реологических характеристик эритроцитов. Обращает на себя внимание снижение деформируемости эритроцитов и скорости дезагрегации. На фоне назначенной циторедуктивной, нейрометаболической терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня тромбоцитов, на фоне проводимого лечения также выросла сила в левой руке до 3 баллов. Острое развитие очаговой неврологической симптоматики на фоне миелопролиферативного заболевания, в отсутствие сосудистой патологии позволяет говорить о ведущей роли гематологической составляющей в развитии у представленного пациента тромботического окклюзирующего поражения внутренней сонной артерии с последующим формированием инфаркта головного мозга.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты, страдающие миелопролиферативными заболеваниями, представляют огромный клинический интерес в связи с широкой распространенностью среди этой категории больных острой и хронической сосудистой патологии. Основные принципы терапии направлены на профилактику тромботических осложнений в связи с высокой частотой развития последних [169].

Многие пациенты с МПЗ предъявляют жалобы неспецифического характера, которые не позволяют заподозрить МПЗ и выявляемые у них изменения в общем анализе крови – это зачастую находка при профилактических осмотрах. В то же время различного рода тромбозы артериальной, венозной сети и микроциркуляторного русла в самых разных локализациях могут быть следствием МПЗ [170]. В первую очередь необходимо сказать о тромбозах магистральных артерий головы, которые приводят к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и/или транзиторные ишемические атаки, тромбозы коронарных артерий, приводящие к развитию инфаркта миокарда, тромбозы периферических артерий любой локализации [106]. Вторая категория – это венозные тромбозы, включающие в себя тромбозы глубоких вен голени, тромбоэмболию легочной артерии и тромбозы церебральных венозных синусов, а также тромбозы портальной системы и селезеночных вен [94]. Третья и самая часто встречающаяся группа – это нарушения в системе микроциркуляторного русла.

Протромбогенное состояние эндотелия в сочетании с функционально измененными и активированными тромбоцитами, высоким гематокритом, повышенной вязкостью, изменением скоростей сдвига и секрецией

провоспалительных цитокинов лейкоцитами приводит к формированию тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов и тромбозу мелких сосудов. Возникающая при этом диффузная ишемия тканей проявляется клинически мигреноподобными головными болями, зрительными нарушениями (транзиторная монокулярная слепота, снижение остроты зрения, скотомы), болью в груди, эритромелалгией, астеническими жалобами, головокружением, парестезиями [103] (Табл. 32).

Таблица 32

Артериальные и венозные тромбозы различной локализации

Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы	Тромбозы микроциркуляторного русла
Магистральные артерии головы (инсульт) Коронарные артерии (инфаркт миокарда) Периферические артерии (боль, покраснение, повышение температуры в зоне кровоснабжаемой данной артерией)	Венозные синусы Глубокие вены нижних конечностей (отек, цианоз) Легочные артерии (тромбоэмболия легочной артерии) Система v.portae (гепатоспленомегалия, синдром Бадда-Киари) Селезеночные вены (тромбоз)	Артериолы и венулы, питающие зрительный нерв (транзиторная монокулярная слепота, скотома, снижение остроты зрения) Vasanervorum (парестезии) Сосудов головного мозга (головная боль, головокружение)

Существующий на сегодняшний день высокий процент инвалидизации пациентов в результате церебральных катастроф обуславливает важность дальнейшего поиска различных предикторов развития цереброваскулярной патологии, которая может являться дебютом миелопролиферативных заболеваний и проявиться как хроническими, так и острыми нарушениями мозгового кровообращения [32].

Самый распространенный синдром среди пациентов с МПЗ – астенический, обусловленный в большинстве случаев либо опухолевой интоксикацией, либо приемом цитостатических препаратов. Более 90% пациентов в нашем исследовании предъявляли жалобы на усталость, апатию,

снижение работоспособности, нетерпеливость, раздражительность. Пациенты отличались эмоциональной лабильностью, быстрым истощением нервных процессов, а также различными нарушениями сна. Второй по частоте встречаемости клинический неврологический синдром при МПЗ – это, в той или иной степени, вестибулярные нарушения, связанные с поражением в первую очередь зон, кровоснабжаемых системой вертебрально-базилярных артерий. Мозжечок – наиболее чувствительная область головного мозга к гипоксии, поэтому при малейшем нарушении микроциркуляции вследствие снижения доставки кислорода тканям, сразу сказывается на падении метаболизма и появлению клинических симптомов в виде головокружения, неустойчивости при ходьбе, а также умеренной дисметрии при выполнении координаторных проб. Следующий по частоте встречаемости клинический синдром – головная боль. Хроническая ишемия головного мозга часто клинически манифестирует головной болью и/или астеническими жалобами, головокружением, снижением памяти [104], что также согласуется с данными, полученными в нашем исследовании, по результатам которого значительное число пациентов с МПЗ предъявляли жалобы на головную боль. Основными особенностями цефалгического синдрома при МПЗ является его вторичный характер по отношению к основному заболеванию. Существует тесная связь между гематологическими параметрами и цефалгическим синдромом [55; 60], о чем свидетельствуют данные зарубежных исследований [67; 110], в которых показано, что при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии головная боль зачастую является манифестом миелопролиферативного заболевания [71]. Это согласуется с полученными в нашем исследовании данными, в которых в 70% случаев головная боль являлась поводом для обращения к врачу и в некоторых случаях предшествовала постановке диагноза МПЗ. Двигательные и чувствительные расстройства, представленные в нашем исследовании, были обусловлены развитием нарушения мозгового кровообращения у данной группы больных. Преобладание неврологических

нарушений у женщин, выявленное в настоящем исследовании, согласуется с данными мировой литературы [88].

При отсутствии профилактических и лечебных мероприятий клиническая картина пациентов с различным сочетанием астенического, цефалгического, вестибулярного синдромов с течением времени усугублялась, по видимому, появлением очаговых изменений головного мозга (как следствие основного, миелопролиферативного заболевания) и развитием выраженных проявлений ХИМ.

У пациентов, страдающих МПЗ, выявлялись очаговые изменения в субкортикальных отделах лобных и теменных долей – возможно, это связано с архитектурой концевых ветвей средней мозговой артерии, которые, спускаясь с конвексальной поверхности мозга, наиболее подвержены к тромбированию. Чаще всего очаговые изменения были ассоциированы с ИП, однако неожиданным оказался факт отсутствия корреляции этого показателя с уровнем эритроцитов. При более детальном рассмотрении на первый план вышли морфофункциональные изменения клеток крови, а именно низкая степень деформирующих свойств эритроцитов, а также формирование устойчивых эритроцитарных агрегатов, которые, существенно ухудшая микроциркуляцию головного мозга с развитием микротромбозов, приводили к развитию «сосудистого» поражения головного мозга. Также необходимо отметить, что характерными отличиями многоочагового поражения головного мозга у пациентов с МПЗ являлись: преимущественно субкортикальная локализация очагов, расширение периваскулярных пространств, полное отсутствие лейкоареоза и отсутствия расширения ликворных пространств. В группе контроля очаговые изменения, напротив, были локализованы в глубоких отделах головного мозга, также наблюдалось расширение ликворных пространств, присутствовал лейкоареоз - все это объясняется гипертоническим и атеросклеротическим, т.е. «классическим» сосудистым анамнезом пациентов. Подобные различия в локализации очаговых изменений также вносят свой вклад в особенности течения ДЭ: так у

пациентов с МПЗ основными жалобами являлись головная боль, астенизация, в то время как в группе контроля пациенты жаловались на нарушение памяти, внимания, способности концентрироваться. Говоря об отличии течения хронической ишемии головного мозга среди пациентов с МПЗ, нельзя не упомянуть возраст больных. Развитие очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза развивалось существенно в более молодом возрасте по сравнению с группой контроля. Несмотря на то, что указанное наблюдение, возможно, связано с намеренным включением более «молодых» пациентов в основную группу, широкая распространенность цереброваскулярных нарушений (как острых, так и хронических) в этой субпопуляции пациентов свидетельствует, на наш взгляд, об исходно существующей этиопатогенетической взаимосвязи между нарушениями крови, возникшими как результат МПЗ, и неврологическими проявлениями. Развитие на трудоспособном этапе жизни пациентов НМК, несомненно, подчеркивает социальную и экономическую значимость выявленных нарушений и позволяет более дифференцированно подходить к профилактике и лечению ЦВЗ у этой категории больных.

Согласно проведенному нами исследованию острое нарушение мозгового кровообращения встречалось в 20% случаев среди пациентов в группе исследования: 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 течении нескольких часов (до нескольких суток), что объясняется динамикой нарастания тромбоза, его возможной частичной реканализацией и повторным тромбированием с формированием зоны ишемии. Более половины инфарктов по типу гемореологической микроокклюзии были локализованы в корковом веществе мозжечка, по клиническому течению инсульт характеризовался острым

началом, как правило, с рвоты, системного головокружения, общей слабости. Среди пациентов с МПЗ в отличие от группы контроля лакунарных «гипертонических» инфарктов не было. При рассмотрении по типам МПЗ, инсульт в результате тромбоза МАГ встречался чаще среди пациентов с ЭТ, что может быть объяснено тем, что данная группа пациентов (наряду с больными ИП) наиболее подвержена риску тромботических осложнений [39]. Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии чаще был ассоциирован с ИП, вероятно связано это с функционально измененными эритроцитами и формированием плотных эритроцитарных агрегатов, которые и формируют зону ишемии. Чаще всего инсульт в группе исследования был ассоциирован с мужским полом. Тот факт, что женщин в группе пациентов перенесших инсульт было меньше ($p = 0,0001$) подтверждает протективную роль женской гормональной системы, подтвержденную многочисленными как зарубежными, так и отечественными исследованиями. Очевидно, мужской пол является фактором риска развития ОНМК как в «традиционной» сосудистой патологии, так при МПЗ.

По данным исследования МР-ангиографии в 20% случаев выявлены различные варианты строения сосудистой системы головного мозга, что полностью совпадает, как с группой контроля, так и в популяции в целом [15]. По данным ультразвукового исследования магистральных артерий головы атеросклеротического поражения в группе исследования выявлено не было, связано это с тем, что наличие поражения МАГ являлось исключением из исследования. В группе контроля распространенность атеросклеротического поражения МАГ была легкой и умеренной степени.

Одним из важнейших компонентов в системе поддерживающей гемостаз является эндотелий. Отчасти, благодаря антитромботической активности сосудистой стенки кровь остается в жидком состоянии, а при нарушении этого компенсаторного механизма реализуется тромбоз. От степени повреждения эндотелия (провоспалительными цитокинами, протеолитическими ферментами форменных элементов крови) зависит

реализация тромбоза. Сосудистый гемостаз - физиологическое в норме явление (реакция на повреждение) при функциональных изменениях форменных элементов крови переходит в патологическое, состояние, склонное к быстрой активации эндотелия. Пациенты, страдающие МПЗ, имеют различные функциональные нарушения клеточного состава крови, помимо количественного и морфологического. Это приводит к снижению сосудодвигательной функции эндотелия, причем эти показатели ухудшаются по мере прогрессирования ЦВЗ, что соотносится с нашими данными о снижении потокзависимой вазодилатации в целом у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями по сравнению с группой контроля. Максимально низкие показатели потокзависимой вазодилатации имели пациенты перенесшие нарушение мозгового кровообращения на фоне МПЗ - в среднем - 3% (норма – 10%). Эти данные говорят о существенном вкладе в патогенез нарушения мозгового кровообращения функциональных свойств эндотелия.

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 сохранной антикоагуляционной составляющей (в ответ на манжеточную пробу показатели АТШ в существенной степени не меняются). Снижение антиагрегационной и фибринолитической активности выражается в недостаточном ответе на локальную ишемию показателей АТ-АДФ и АТ-адреналина (антиагрегационная составляющая) и фибринолитической активности и индекса фибринолиза (фибринолитическая составляющая). В норме, при манжеточной пробе фактор ФфВиллебранда снижается, в нашем исследовании мы получили достоверные данные об увеличении этого показателя в ответ на ишемию, особенно в группе с острым нарушением

мозгового кровообращения при МПЗ, что говорит о патологическом ответе сосудистой стенки в ответ на ишемию и недостаточные компенсаторные возможности эндотелия. Таким образом, можно сказать, что инсульт у пациентов с МПЗ развивается в результате нарушения реологических характеристик эритроцитов (таких, как деформируемость и повышенная прочность агрегатов) в сочетании с относительной депрессией фибринолиза и сниженным атромбогенным потенциалом сосудистой стенки.

Во всех случаях острого нарушения мозгового кровообращения отмечались изменения реологических свойств крови в сторону их протромбогенного состояния: так, по данным агрегации эритроцитов - средний показатель деформируемости эритроцитов был ниже нормы (менее 0,46). Также, при сравнении двух групп: с инсультом и без (инсульта), мы получили данные о различиях в амплитуде агрегации эритроцитов у больных перенесших нарушение мозгового кровообращения, по сравнению с более низкими цифрами у больных без инсульта. В целом, реологические характеристики эритроцитов позволяют нам говорить о существенной составляющей патологии эритроцитов в патогенезе тромбообразования у больных с инсультом.

В международном исследовании Carobbio 2006 года, включавшего в себя 439 пациента с ЭТ, показана связь лейкоцитоза с риском тромботических осложнений, однако не была выявлена связь с наличием мутации V617F в гене *JAK2*[37], что также согласуется с полученными данными в нашем исследовании. По результатам анализа данных о влиянии мутации и аллельной нагрузки в гене *JAK2V617F* на развитие цефалгического синдрома своего подтверждения не получило. 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 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. Также выявлена связь между аллельной нагрузкой и уровнем гемоглобина. Такая ситуация объясняется высоким уровнем пролиферации в костном мозге, который увеличивает количество эритроцитов и соответственно, гемоглобина. По результатам нашего исследования выявлена корреляционная связь между аллельной нагрузкой 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. В нашем исследовании выявлена достоверная корреляция между количественным уровнем мутации *JAK2V617F* и снижением фибринолитической активности, чем выше аллельная нагрузка, тем ниже фибринолитическая активность. Таким образом, можно сказать, что наличие мутации и ее степень экспрессии влияет на тромбообразование несколькими путями: за счет изменения гематокрита, ухудшения эластических свойств эритроцитов, изменении функциональных свойств эритроцитов и снижения фибринолитической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Выявление ишемической цереброваскулярной патологии более чем в 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 различных участков вещества мозга. Преимущественная 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 исследования.
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, в том числе при отсутствии у пациентов артериальной гипертензии, атеросклероза, кардиальной патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

(О)НМК – (острое) нарушение мозгового кровообращения

(Х)ЦВЗ – (хронические) цереброваскулярные заболевания

АГ – артериальная гипертония

Амр – амплитуда агрегации эритроцитов

АТ-(АДФ, Адр) – агрегация тромбоцитов (под влиянием АДФ, адреналина)

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДС МАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ИМ – инфаркт миокарда

ИП – истинная полицитемия

КИМ – комплекс интима-медиа

МАГ – магистральные артерии головы

МП – манжеточная проба

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЗВД – потокзависимая вазодилатация

ПМФ – первичный миелофиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РП – ранние проявления цереброваскулярной недостаточности

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ФА – фибринолитическая активность

ФфВ – фактор фон Виллебранда

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

ЭХО-КГ – эхокардиография

AI – индекс агрегации

DI_{max} – деформируемость эритроцитов

JAK2 – ген янус киназы

MPL – ген рецептора тромбопоэтина

Ph – филадельфийская хромосома

Tf – скорость образования эритроцитарных монетных столбиков

Ts – скорость образования трехмерных агрегатов

γ dis – скорость полной дезагрегации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А.О. Количественная оценка мутации *jak2v617f* и транслокации *bcr-abl p210* у пациентов с сочетанными миелопролиферативными заболеваниями / Абдуллаев А.О., Треглазова С.А., Скоробогатова А.В., Макарик Т.В., Степанова Е.А., Шухов О.А., Туркина А.Г., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 29-32.
2. Артур К. Гайтон, Джон Э. Холл. Медицинская физиология. 2008. Изд.: Логосфера. Глава 6-1, стр. 858.
3. Верещагин Н.В. Ангионеврология: гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: АМН СССР 60-я сессия. Л., 1990, с. 69-71.
4. Верещагин Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А.// Consilium medicum. – 2001. –Т.3. - №5. – С. 218-221.
5. Винник Т.А. Динамика маркеров атеросклероза и эндотелиальной дисфункции при эволюции от артериальной гипертензии к сердечной недостаточности / Винник Т.А., Хмельницкая К.А., Вахрамеев Н.В., Ситникова М.Ю. // В сборнике: От артериальной гипертонии к сердечной недостаточности Материалы конференции общества специалистов по сердечной недостаточности. – 2001. – С. 135-140.
6. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И.Воробьев. - М.: Ньюдиамед, 2003. - С.9-15.
7. Кистенев Б.А. Эритропения в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения / Кистенев Б.А., Ерофеева А.В., Танащян М.М. // Неврологический журнал. – 2001. – №6. – С.21-25.

8. Меликян А.Л. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология / Меликян А.Л., Суборцева И.Н. // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 314-325.
9. Меликян А.Л. Классические Ph-негативные миелопролиферативные неоплазии / Меликян А.Л., Суборцева И.Н. // Клин.онкогематол. – 2015. – Т. 8. – №2. – С. 201–232.
10. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и соавт. // Клинические рекомендации по диагностике и терапии ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). – 2014. – С. 16.
11. Суборцева И.Н. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные / Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Плискунова Ю.В., Макарик Т.В., Абдуллаев А.О., Меликян А.Л. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8. – № 4. – С. 397-412.
12. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии // Москва, 2005.
13. Суслина З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / Суслина З.А. Варакин Ю.Я. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – № 1. – С. 22–28.
14. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1. – № 2. – С. 29-33.
15. Тиссен Т.П. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике сосудистой патологии головного и спинного мозга / Тиссен Т.П., Белова Т.В., Климчук О.В., Шевелев И.Н. // Нейрохирургия. – 2002. – № 3. – С. 6-12.
16. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 1985. Выпуск 9.

17. Adams B.D. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome / Adams B.D., Baker R., Lopez J.A., Spencer S. // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2010. – Vol. 24. №3. – P. 585-602.
18. Akira S. Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway / Akira S., Nishio Y., Inoue M., Wang X.J., Wei S., Matsusaka T., Yoshida K., Sudo T., Naruto M., Kishimoto T. // *Cell.* – 1994. – Vol.77. №1. – P. 63-71.
19. Alvarez-Larran A. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients / Alvarez-Larran A., F. Cervantes, B. Bellosillo, et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts.* – 2006. – 108. – 11. P. 3598.
20. Anderson T.J. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations / Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., Meredith I.T., Knab S., Delagrang D., Lieberman E.H., Ganz P., Creager M.A., Yeung A.C. // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – №5. – P. 1235-41.
21. Arellano-Rodrigo E. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status / Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C., Villamor N., Colomer D., Cervantes F.// *Haematologica.* – 2006. – 91. – 2. – P. 169-175.
22. Arregui A. Chronic hypoxia in rats: alterations of striato-nigral angiotensin converting enzyme, GABA, and glutamic acid decarboxylase / Arregui A., Barer G.R. // *J Neurochem.* – 1980. – Vol. 34. – P. 740–3.
23. Barbui T. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3 / Barbui T., Carobbio A., Finazzi G., et al; AGIMM and IIC Investigators // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – №2. – P. 315-318.
24. Barbui T. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? / Barbui T., Carobbio A., Rambaldi A., Finazzi G.// *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – №4. – P. 759-763.

25. Barbui T. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – P. 5128–5133.
26. Barbui T. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia / Barbui T., Vannucchi A.M., Buxhofer-Ausch V., De Stefano V., Betti S., Rambaldi A., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., Randi M.L., Bertozzi I., Gisslinger H., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Falcone C., Tefferi A. // *Blood Cancer J*. – 2015. – Vol.5. – P. 369.
27. Barbui T. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances / Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., Finazzi G., Vannucchi A.M., Tefferi A. // *Blood Reviews* (2016).
28. Baxter E.J. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S., Vassiliou G.S., Bench A.J., Boyd E.M., Curtin N., Scott M.A., Erber W.N., Green A.R.; Cancer Genome Project. // *Lancet*. – 2005. – 25. – 365. –9464. – P. 1054-61. Err. in: *Lancet*. 2005. July 9-15;366(9480):122.
29. Ben-Neriah Y. The chronic myelogenous leukemia specific p210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene / Ben-Neriah Y., Daley G.Q., Mes-Masson A.M., Witte O.N., Baltimore D. // *Science*. – 1986. – Vol. 223. – P. 212-14.
30. Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood // *Edinb Med Surg J*. – 1845. №64. – P. 413-23.
31. Blumenthal D.T. Neurological manifestation of hematological disorders / Blumenthal D.T., Glenn M.J. // *Neurol Clin* 2002. Vol. 20 P. 265–81.
32. Buss D.H. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases / Buss D.H., Cashell A.W., O'Connor M.L., Richards F. 2nd, Case L.D. // *Am J Med*. – 1994. – Vol. 96. – P. 247-53.

33. Buss D.H. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. / Buss D.H., Stuart J.J., Lipscomb G.E. // *Am Journal Hematology*. – 1985. Vol. 20. P. 365-72.
34. Cabot R.C. A case of chronic cyanosis without discernible cause, ending in cerebral hemorrhage // *Boston Med Surg J*. – 1899. – №141. – P. 574-5.
35. Campbell P.J. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy / Campbell P.J., Bareford D., Erber W.N., et al. // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol.27. – №18. – P. 2991-2999.
36. Campbell P.J. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort / Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A., et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – №7. – P. 1409-1411.
37. Carobbio A. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status / Carobbio A., Finazzi G., Guerini V., Spinelli O., Delaini F., Marchioli R., Borrelli G., Rambaldi A., Barbui T. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – №6. – P. 2310-3.
38. Carobbio A. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients / Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. // *Blood*. – 2011. – Vol.117. – №22. – P. 5857-5859.
39. Casini A. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and riskguided management / Casini A., Fontana P., Lecompte T. // *J Thromb Haemost*. – 2013. – Vol.11. – P. 1215–27.
40. Cassidy E.M. Central 5-HT receptor hypersensitivity in migraine without aura / Cassidy E.M., Tomkins E., Dinan T., Hardiman O., O’Keane V. // *Cephalalgia*/ – 2003. – Vol. 23. – P. 29-34.
41. Cella G. Factor IX activation peptide and soluble selectins in patients with chronic myeloproliferativedisorders / Cella G., Randi M.L., Sbarai A., Bauer

- K.A., Barzega S., Rosenberg R.D. // *Haematologica*. – 2002. – Vol. 87. – №6. – P. 671-2.
42. Cella G. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms / Cella G, Marchetti M, Vianello F, et al. // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 104. –1. – P. 151-156.
43. Cho S.Y. The Effect of CXCL12 Processing on CD34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms / Cho S.Y., M. Xu, J. Roboz, M. Lu, J. Mascarenhas, R. Hoffman. // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70. – №8. – P. 3402-3410.
44. Correa P.N. Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia / Correa P.N., Axelrad A.A., Eskinazi D., Amato D. // *Blood*. –2000. Vol.12 – №96. P. 3310-21.
45. Correa P.N. Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 in vitro: studies in an improved serum-free medium / Correa P.N., Eskinazi D., Axelrad A.A. // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 99-112.
46. Corretti M.C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 39. – №2. – P. 257-65.
47. Cross N.C. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. – 2011. – P. 208-214.
48. Dai C. Increased expression of the INK4a/ARF locus in polycythemia vera / Dai C, Krantz S.B. // *Blood*. – 2001. – Vol. 97. – P. 3424-332.
49. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes // *Blood*. – 1951. – №6. – P. 372-5.

50. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / Davignon J., Ganz P. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (23 Suppl 1). – P. 1127-32.
51. De Grandis M. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway / De Grandis M., Cambot M., Wautier M.P., et al. // *Blood*. – 2013. – 121. – 4. – P. 658-665.
52. De Stefano V. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia / De Stefano V., Za T., Rossi E., et al. // *Haematologica*. – 2009. – Vol.94. – №5. – P.733-737.
53. Di Nisio M. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera / Di Nisio M., Barbui T., Di Gennaro L., et al; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators // *Br J Haematol*. – 2007. – Vol. 136. – №2. P. 249-259.
54. Duangnapasatit B. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T., Hantrakool S., Chai-Adisaksopha C., Norasetthada L. // *Asian Pac Journal Cancer Prev*. – 2015. – Vol. 16(12). – P. 5013-8.
55. Edmeads J.G. Strategies for diagnosing and managing medication-induced headache / Edmeads J.G., Gawel M.J., Vickers J. // *Can Fam Physician*. – 1997. – Vol. 43. – P. 1249-54.
56. Edmeads J. Headache in the elderly. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors/ Edmeads J. // *The headaches*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. –2000. – P. 947–51.
57. Elliott M.A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / Elliott M.A., Tefferi A. // *Br J Haematol*. – 2005. – Vol.128. №3. – P. 275-290.

58. Enblom A. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms / Enblom A., Lindskog E., Hasselbalch H., Hersby D., Bak M., Tetu J., Girodon F., Andréasson B. // *Eur Journal Intern Med.* – 2015. – Vol. 26. – №5. – P. 344-7.
59. Epstein E. Hamorrhagische thrombozythämie bei vascularer schrumpfmilz (Hemorrhagic thrombocythemia with vascular, sclerotic spleen) / Epstein E., Goedel A. // *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopatol.* – 1934. – Vol. 293. – P. 233-48.
60. Fairbanks V.F. Red cell mass and plasma volume measurements in polycythemia: evaluation of performance and practical utility. Fairbanks V.F., Sirhan S., Tefferi A. // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104(1). – P. 213-5.
61. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency // In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams hematology*, 5th edn. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995; 46: 490–511.
62. Falanga A. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils / Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W. // *Semin Hematol.* – 2005. – Vol. 42. – №4. – P. 239-247.
63. Falanga A. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D., Barbui T. // *Exp Hematol.* – 2005. – Vol.33. – №5. – P. 523-530.
64. Falanga A. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules / Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D., Russo L., Guerini V., Barbui T. // *Exp Hematol.* – 2007. – 35. – 5. – P. 702-711.
65. Feener E.P. Tyrosine phosphorylation of Jak2 in the JH2 domain inhibits cytokine signaling / Feener E.P., Rosario F., Dunn S.L., Stancheva Z., Myers M.G. Jr. // *Mol. Cell Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 4968-78.
66. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume samples needed? // *Nouv Rev Fr Hematol.* – 1994. – Vol. 36. – P. 151–4.

67. Ferrant A. Clinical implications of JAK2 mutations in myeloproliferative disorders / Ferrant A., Knoops L., Hermans C., Constantinescu S.N. // *Acta Clin Belg.* – 2008. – Vol. 63. – №2. – P. 93-8.
68. Fialkow P.J. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell / Fialkow P.J., Faguet G.B., Jacobson R.J., Vaidya K., Murphy S. // *Blood.* – 1981. – № 58. – P. 916-19.
69. Fialkow P.J. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man / Fialkow P.J., Garler S.M., Yoshida A. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1974.
70. Finazzi G. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia / Finazzi G., Barbui T. // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – №8. – P. 1494–1502.
71. Finazzi G. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology / Finazzi G., Barbui T., Carobbio A., Rumi E., Gisslinger H., Rodeghiero F., Randi M.L., Rambaldi A., Gisslinger B., Pieri L., Bertozzi I., Casetti I., Pardanani A., Passamonti F., Vannucchi A.M., Tefferi A. // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – №19. – P. 3021-3.
72. Frewin R. Headache in essential thrombocythaemia / Frewin R., Dowson A. // *Int. Journal Clinical Practice.* – 2012. – Vol. 66. – 10. – P. 976-983.
73. Groffen J. Philadelphia chromosome breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22 / Groffen J., Stephenson J.R., Heisterkamp N. // *Cell.* – 1984. – №36. – P. 93-9.
74. Hanington E. Migraine: the platelet hypothesis after 10 years // *Biomed Pharmacother.* – 1989. – Vol. 43. – P. 719-26.
75. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases / Harrison C. // *Br Journal Haematology* 2005. – Vol.129 – P. 293-306.
76. Harrison C.N. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia / Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G., et al; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol.353. – №1. – P. 33-45.

77. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24(Suppl. 1). P. 9-160.
78. Ho C.H. White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity // Journal Chinese Medical Association. – 2004. – Vol. 67. – P. 394-7.
79. Izzati-Zade K.F. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks // Neuroscience Behav. Physiol. – 2008. – Vol. 38. – P. 501-5.
80. Jabaily J. Neurologic manifestations of essential thrombocythemia / Jabaily J., Iland H.J., Laszlo J., Massey E.W., Faguet G.B., Briere J. // Annals Intern Med. – 1983. – Vol. 99. – P. 513-8.
81. James C. Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis / James C., Delhommeau F., Marzac C., et al. // Leukemia. – 2006. – Vol. 20. – P. 350–353.
82. James C. A unique JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera / James C., Ugo V., Le Couedic J.P. // Nature. – 2005. – Vol.434. – P. 1144-1148.
83. Jensen M.K. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders / Jensen M.K., de Nully Brown P., Lund B.V., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C.// Br J Haematol. – 2000. – Vol. 110. №1. – P. 116-124.
84. Jones A.V. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders / A.V.Jones, S. Kreil, K. Zoi et al. // Blood. - 2005. - Vol.106. – №6. - P.2162-2168.
85. Joubert J. Diagnosing headache // Aust Fam Physician. – 2005. – Vol. 34. – P. 621-5.
86. Kaifie A. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry / Kaifie A., Kirschner M., Wolf D., Maintz C., Hänel M., Gattermann N., Gökkurt .6, Platzbecker U., Hollburg W., Göthert JR., Parmentier S., Lang F., Hansen R.,

- Isfort S., Schmitt K., Jost E., Serve H., Ehninger G., Berdel W., Brümmendorf T., Koschmieder S; Study Alliance Leukemia (SAL) // *Journal Hematol Oncology*. – 2016. – 9. – P. 18.
87. Kessler C.M. Propensity for hemorrhage and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders // *Semin Hematol*. –2004. Vol. –41. № 3. – P. 10-4.
88. Kesler A. Neurological complications of essential thrombocytosis (ET) / Kesler A., Ellis M.H., Manor Y., Gadoth N., Lishner M. // *Acta Neurol Scand*. – 2000. – Vol. 102. – P. 299-302.
89. Kim S.Y. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable / Kim S.Y., Im K., Park S.N., Kwon J., Kim J., Lee D. // *American Journal Clinical Pathology*. – 2015.–143. –5. – P. 635-44.
90. Kralovics R. Differences in gene expression between normal and polycythemia vera CD 34 cells / Kralovics R., Guan Y., Prchal J.T. // *Blood*. – 1995. – № 86. – P. 733.
91. Kroemer H. Haemodilution therapy in ischemic stroke: Plasma concentrations and plasma viscosity during long-term infusion of dextran 40 or hydroxyethyl starch 200/0.5 / Kroemer H., Haass A., Muller K. et. al. // *Eur.J.Clin/Pharmacol*. – 1987. – Vol. 31. – P. 705-710.
92. Kuvin J.T. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? / Kuvin J.T., Karas R.H. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – №25. – P. 3243-7.
93. Kvasnicka, H. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity / H. Kvasnicka, J. Thiele, F. Facchetti // *Haematologica*. — 2005. – Vol. 90. — P. 1128–1132.
94. Lengfelder E. Should a platelet limit of $600 \times 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages / Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. // *Br Journal Haematology*. – 1998. – Vol. 100. – P. 15-23.

95. Lussana F. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera / Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S., Guglielmelli P., Vannucchi A.M., Bottazzi B., Leone R., Mantovani A., Barbui T., Rambaldi A. // *J Hematol Oncol.* – 2017. – Vol. 10. – №1. – P. 54.
96. Lussana F. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review / Lussana F., Caberlon S., Pagani C., Kamphuisen P.W., Büller H.R., Cattaneo M. // *Thromb Res.* – 2009. – Vol.124. – №4. – P. 409-417.
97. MacDonald B.K. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK / MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W.A.S, Shorvon S.D. // *Brain.* – 2000. – Vol. 123. – P. 665-676.
98. Marchetti M. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders / Marchetti M., Falanga A. // *Pathophysiol Haemost Thromb.* – 2008. – Vol. 36. – №3-4. – P. 148-159.
99. Marchioli R. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera / Marchioli R., Finazzi G., Specchia G., et al; CYTO-PV Collaborative Group. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. №1. – P. 22-33.
100. Mesa R.A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995 / Mesa R.A., M.N. Silverstein, S.J. Jacobsen, P.C. Wollan, Tefferi A. // *American Journal of Hematology.* – 1999. – Vol.61. №1. – P. 10-15.
101. Michiels J.J. Platelet-mediated microvascular inflammation and thrombosis in thrombocythemia vera: a distinct aspirin-responsive arterial thrombophilia, which transforms into a bleeding diathesis at increasing platelet counts // *Pathol. Biol (Paris).* – 2003. – Vol. 51. – P. 167-75.
102. Michiels J.J. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and

- coumadin-resistant arterial thrombophilia / Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. // *Platelets*. –2006. – Vol. 17– P. 528-44.
103. Michiels J.J. 2016 WHO Clinical Molecular and Pathological Criteria for Classification and Staging of Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Caused by MPN Driver Mutations in the JAK2, MPL and CALR Genes in the Context of New 2016 WHO Classification: Prognostic and Therapeutic Implications // Michiels J.J., Tevet M., Trifa A., Niculescu-Mizil E., Lupu A., Vladareanu A.M., Bumbea H., Ilea A., Dobrea C., Georgescu D., Patrinoiu O., Popescu M., Murat M., Dragan C., Mihai F., Zurac S., Angelescu S., Iova A., Popa A., Gogulescu R., Popov V. // *Maedica (Buchar)*. – 2016 . –Vol. 11. – №1. – P. 5-25.
104. Michiels J.J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis / Michiels J.J., Kutti J., Stark P., Bazzan M., Gugliotta L., Marchioli R., Griesshammer M., van Genderen P.J., Brière J., Kiladjian J.J., Barbui T., Finazzi G., Berlin N.I., Pearson T.C., Green A.C., Fruchtmann S.M., Silver R.T., Hansmann E., Wehmeier A., Lengfelder E., Landolfi R., Kvasnicka H.M., Hasselbalch H., Cervantes F., Thiele J., et al. // *Neth J Med*. – 1999. – Vol. 54. – P. 46-62.
105. Michiels J.J. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia / Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – P. 1107-10.
106. Michiels J.J. Clinical, pathological and molecular features of the chronic myeloproliferative disorders: MPD2005 and beyond // *Hematology*. – 2005. – Vol. 10 (Suppl .1). – P. 215-23.
107. Minot G.B. Chronic myelogenous leukemia: age incidence, duration and benefit derived from irradiation / Minot G.B., Buckman T.E., Isaacs R. // *JAMA*. – 1924. – №82. – P. 1489-94.
108. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics. – 2015 update: A report from the American Heart Association / Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 29–322.

109. Nazabal E.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera / Nazabal E.R., Lopez J.M., Perez P.A., Corral P.R. // *Postgrad. Medical Journal.* – 2000. – 76. – P. 658–659.
110. Nighoghossian N. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm / Nighoghossian N., Ong E., Barraco F., Praire A., Desestret V., Derex L., Vighetto A., Biotti D. // *Rev Neurol (Paris).* – 2016. – Vol. 172 – №11. – P. 703-708.
111. Newton LK. Neurologic complications of polycythemia and their impact on therapy // *Oncology.* – 1990. – Vol. 4. – P. 59–64.
112. Nowell P.C. A minute chromosome in human granulocytic leukemia / Nowell P.C., Hungerford D.A. // *Science.* – 1960. –Vol. 132. – P. 1497.
113. Oliver J.J. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans / Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – №12. – P. 2470-9.
114. Oliver J.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events / Oliver J.J., Webb D. // *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* –2003. – Vol. 23. – №4. – P. 554-66.
115. Osler W. A clinical lecture on erythraemia (polycythaemia with cyanosis, maladie de Vaquez) // *Lancet.* – 1908. – №1. – P. 143-6.
116. Panova-Noeva M. Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / Panova-Noeva M., Marchetti M., Spronk H.M., et al. // *Am J Hematol.* – 2011. – Vol. 86. №4. – P. 337-342.
117. Pardanani A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera / Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21. – P.1960-1963.
118. Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review / Pardanani A., Tefferi A. // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol.1. – P. 97-105.

119. Parkes-Weber F. Polycythemia, erythrocytosis and erythraemia // QJM. – 1908. – №2. – P. 85-134.
120. Pemmaraju N. From Philadelphia-Negative to JAK2-Positive: Effect of Genetic Discovery on Risk Stratification and Management / Pemmaraju N., Moliterno A.R. // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2015. – P. 139-45.
121. Pietra D. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders / Pietra D., Li S., Brisci A. et al. // Blood. — 2007. — Vol. 111. — P. 1686-9.
122. Piller G. Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950 // Br J. Haematol . – 200. – Vol. 112. – P. 282-92.
123. Piller G. The history of leukemia: a personal perspective // Blood Cells. – 1993. – №19. – P. 521.
124. Prchal J. Hematopoietic stem cell, progenitors and cytokines / Prchal J., Kaushansky K., Lichtman M., et al. // Williams hematology. Chapter 16. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2010. P. 321-50.
125. Prchal J.F. Bone marrow responses in polycythemia vera / Prchal J.F., Axelrad A.A. // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 290. – P. 1382 (letter).
126. Rowley J.D. A new consistent chromosome abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa banding //Nature. – 1973. – Vol. 243. – P. 290-3.
127. Saharinen P. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction / Saharinen P., Silvennoinen O. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 47954-63.
128. Schwartz B.Z. Epidemiology of tension-type headache / Schwartz B.Z., Stewart W.F., Simon D., Lipton R.B. // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 381-3.
129. Shtivelman E. Fused transcripts of bcr and abl genes in chronic myelogenous leukaemia / Shtivelman E., Lifshitz B., Gale R.P. // Nature. – 1985. – Vol. 315. – P. 550-4.

130. Silva M. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera / Silva M., Richard C., Benito A., et al. // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 564-567.
131. Smalberg J.H. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis / Smalberg J.H., Arends L.R., Valla D.C., Kiladjian J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W. // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – №25. – P. 4921-4928.
132. Steiner T.J. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity / Steiner T.J., Scher A.I., Stewart W.F., Kolodner K., Liberman J., Lipton R.B. // *Cephalgia.* – 2003. – Vol.23. – P. 519-27.
133. Stone M.J. Polycythaemia vera: Osler-Vaquez disease // *Journal Med Biogr.* – 2001. – Vol.9. – №2. – P. 99-103.
134. Stuart B.J. Polycythemia vera / Stuart B.J., Viera A.J. // *Am Fam Physician.* – 2004. – Vol. 69. №9. – P. 2139-44.
135. Sui X. Identification of increased protein tyrosine phosphatase activity in polycythemia vera erythroid progenitor cells / Sui X., Krantz S.B., Zhao Z. // *Blood.* – 1997. – Vol. 90. – P. 651-657.
136. Tefferi A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel / Tefferi A., Thiele J., Orazi A., et al. // *Blood.* – 2007. – 110. – P. 1092–1097.
137. Tefferi A. et.al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management // *American Journal of Hematology.* – 2012. – Vol.87. – P. 285-293.
138. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – №23. – Vol.33. – P. 8520-30.

139. Tefferi A. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms / Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. // *Cancer*. – 2009. – V.115. – №9. – P. 3842–3847.
140. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek // *Leukemia*. – 2008. – Vol.22. – №1. – P. 3-13.
141. Tefferi A. 20 year without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or polycythemia vera: predictors at diagnosis / Tefferi A., Gangat N., Wolanskyj A.P. et al. // *Eur. J. Haematol.* — 2008. — 80. — P. 386-90.
142. Tefferi A. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos / Tefferi A., Thiele J. et al. // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – P. 3842–7.
143. Tefferi A. Genetic Risk Assessment in Myeloproliferative Neoplasms / Tefferi A., Vannucchi A.M. // *Mayo Clin Proc.* – 2017. – Vol. – 92. №8. P. – 1283-1290.
144. Temerinac S. Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. / Temerinac S., Klippel S., Strunck E., et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 2569-2576.
145. Turitto V.T. Red blood cells: their dual role in thrombus formation / Turitto V.T., Weiss H.J. // *Science*. – 1980. – 207. – 4430. – P. 541-543.
146. University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
147. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nat. New. Biol.* – 1971. – Vol. 231. – P. 232-235.
148. Vannucchi A.M. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden / Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., et al; MPD Research Consortium // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21. – №9. – P. 1952-1959.

149. Vardiman J.W. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. / Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. // *Blood*. – 2009. – Vol. 114 (5). – P. 937-951.
150. Virchow R. Weisses Blut // *Froriep's Notzien*. – 1845. №36. – P. 151-6.
151. Wang J. JAK2, MPL, and CALR mutations in Chinese Han patients with essential thrombocythemia / Wang J., Zhang B., Chen B., Zhou R., Zhang Q., Li J., Yang Y., Zhou M., Shao X., Xu Y., Xu X., Ouyang J., Xu J., Ye Q. // *Hematology*. – 2017. –3. – P. 145-148.
152. Wolanskyj A.P. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors / Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F., Larson D.R., Tefferi A. // *Mayo Clin Proc*. – 2006. – Vol. 81. – №2. – P. 159-166.
153. Yonal I. The clinical significance of JAK2V617F mutation for Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms in patients with splanchnic vein thrombosis / Yonal I., Pinarbası B., Hindilerden F., Hancer V.S., Nalcaci M., Kaymakoglu S., Diz-Kucukkaya R. // *Journal Thromb Thrombolysis*. – 2012. – 34. – 3. – P. 388-96.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

154. **Танашян М.М. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, – 2014, – Т. 8, № 2, – С. 41-45.**
155. **Tanashyan M.M. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from ph- negative myeloproliferative disease / Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Raskurazhev A.A.,**

- Lagoda O.V., Subortseva I.N., Melikyan A.L. // Cerebrovascular diseases extra, Karger (Switzerland), – Vol. 6, № 3, – P. 66-70.**
- 156. 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.**
- 157. Танашян М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Меликян А.Л. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Том 61. №3. – С. 46-50.**
- 158. Танашян М.М. Клинические особенности течения цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Том 25. – №5. – С. 32-35.**
- 159. Танашян М.М. Хроническая ишемия мозга у пациентов с миелопролиферативной патологией / Танашян М.М., Лагода О.В., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Том 26. – №3. – С. 21-25.**
160. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Меликян А.Л. Острый ишемический инсульт и миелопролиферативные заболевания / Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Меликян А.Л. // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. №1. – С. 166-171.
161. Kuznetsova P.I. Cerebrovascular pathology in patients with myeloproliferative disorders / Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Chechetkin, A.O., Krotenkova M.V. // Cerebrovascular Diseases. – 2015, Vol. 39, Suppl. 2, – P. 203.
162. Кузнецова П.И. Цереброваскулярная патология при миелопролиферативных заболеваниях / Кузнецова П.И., Танашян М.М.,

- Меликян А.Л., Лагода О.В., Суборцева И.Н. // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. Приложение. – 2015. – С. 44.
163. Кузнецова П.И. Состояние функции эндотелия у больных с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях / Кузнецова П.И., Танашян М.М., Чечеткин А.О., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Шабалина А.А. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 95.
164. Кузнецова П.И. Сосудистая патология головного мозга при миелопролиферативных заболеваниях / Кузнецова П.И., Танашян М.М., Медведев Р.Б., Меликян А.Л., Шабалина А.А., Лагода О.В., Чечеткин А.О. // 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.
165. Kuznetsova P.I. Acute and chronic cerebral vascular events in the setting of myeloproliferative disorders / Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Subortseva I.N., Chechetkin A.O., Medvedev R.B., Melikhyan A.L. // Cerebrovascular Diseases. 2016. – Vol.41. – P. 13. 1
166. Кузнецова П.И. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Чечеткин А.О., Медведев Р.Б. Танашян М.М. // Гематология и трансфузиология. 2016. – Т. 61. – №1. – С. 20.
167. Кузнецова П.И. Гемореологические особенности тромботических осложнений при миелопролиферативных заболеваниях // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Том 67. №3. С. 232-234.
168. Шабалина А.А. Диагностические лабораторные панели, используемые в неврологии / Шабалина А.А., Костырева М.В., Глебова О.В., Щербакова Н.И., Антонова К.В., Полещук В.В., Кузнецова П.И., Максимова М.Ю.,

- Танащян М.М. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Том 61. №9. – С. 610-611.
169. Танащян М.М. Коморбидность на стыке ангионеврологической практики / Танащян М.М., Кузнецова П.И. // Медицинский вестник. – 2016. Том 24. № 745. – С. 14-15.
170. Танащян М.М. Рациональная фармакотерапия цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2016. №3. – С. 3-6.
171. Миронов К.О. Частота обнаружения мутации V617A в гене JAK2 у лиц, перенесших ишемический инсульт / Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Ольховский И.А., Столяр М.А., Горбенко А.С., Грицан Г.В., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М., Шипулин Г.А. // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов. Под редакцией академика РАН В.И. Покровского. – 2017. – С. 75-76.
172. Kuznetsova P.I. Thrombotic complications in the setting of ph-negative myeloproliferative disorders / Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. // Cerebrovascular Diseases. – 2017. – P.19
173. Kuznetsova P.I. Ischemic stroke in the setting of ph-negative myeloproliferative disorders / Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. // Cerebrovascular Diseases. – 2017. – P.19.