

*На правах рукописи*

**ШАБАЛИНА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА**

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ:  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Специальности:

14.01.11 – Нервные болезни

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

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

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Танашян Маринэ Мовсесовна**

доктор медицинских наук, профессор

**Вавилова Татьяна Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Котов Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

**Савин Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ройтман Александр Польевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Защита диссертации состоится:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_:\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

**Кузнецова Полина Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Цереброваскулярная патология остается самым распространенным и социально значимым заболеванием в мире (Пирадов М.А. с соавт., 2020; Diener H.C., 2020). Поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактике развития различных форм цереброваскулярной патологии имеет первостепенное значение не только для каждого конкретного человека, но и для государственного здравоохранения и социальной сферы (Скворцова В.И., 2012; Фейгин В.Л. 2012; Virani S.S et.al., 2021).

В последние годы исследования патогенеза цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) проводятся с использованием системного подхода, который проявляется в изучении церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы адекватного обеспечения метаболических процессов (Котов С.В., 2013; Mazighi M., 2012; Guzik A., 2017).

Важнейшими причинами возникновения острого ишемического инсульта (ИИ) являются тромбозы питающих мозг артерий, происходящие на фоне нарушений гемореологии, системы гемостаза, функции эндотелия и активации системного воспалительного ответа (Суслина З.А., 2007; Танашян М.М., 2019; Максимова М.Ю., 2019; Kazmi R.S., 2015; Gandhi R., 2019).

Изменения крови, как морфологические, так и функциональные могут способствовать развитию нарушений регионарного кровообращения, в том числе мозгового. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) или клональные миелоидные неоплазии представляют собой значительную группу заболеваний крови, при которых изменения последовательности ДНК, называемые драйверными мутациями, имеют онкогенный потенциал, определяющий развитие заболевания (Меликян А.Л., 2016; Ковригина А.М., 2018; Baxter E.J., 2005; Lussana F., 2017; Hintermair S., 2018).

Одним из подтипов МПЗ, приводящим к тяжелым и частым тромбогеморрагическим осложнениям, и нарушениям мозгового кровообращения (НМК), является истинная полицитемия (ИП) (Barosi G., 2010; Falanga A., 2021).

Пациенты с ИП в 98% случаев являются носителями драйверной мутации V617F в гене JAK2. Выявление этой мутации подтверждает не только клональную природу заболевания, но и имеет ключевое значение в дифференциальной диагностике МПЗ, в частности ИП, от других миелоидных неоплазий, а также от эритроцитозов и тромбоцитозов вторичного генеза. Основным проявлением ИП является патологическое увеличение эритроцитов и других форменных элементов крови, что обуславливает разнообразную клиническую картину среди данной категории пациентов (Суборцева И.Н., 2015; Barosi G., 2010; Barbui T., 2016; Kimura K., 2021).

Достаточно часто на фоне МПЗ могут возникать нарушения мозгового кровообращения (НМК). Нередко у одного и того же больного с НМК и ИП последовательно или одновременно возникают различные, противоположные по направленности сосудистые события, что требует выявления и четкого анализа

лежащих в их основе механизмов (Абдулкадыров К.М., 2015; Танамян М.М., 2020; Kessler С.М., 2004; Barbui Т., 2015; Nagai К., 2020).

Многие патологические изменения гемореологических характеристик, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза и воспалительного ответа при сочетании острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ИП определяют общую тяжесть заболевания, его исходы и прогноз, и, с одной стороны «сводят на нет» усилия, направленные на ликвидацию миелопролиферативного процесса, а с другой стороны, значительно усугубляют процесс восстановления поврежденной ткани мозга при НМК (Абдулкадыров К.М., 2016; Carobbio А., 2011; Rotbain Е.С., 2021). Подобная коморбидность приводит к патоморфозу и значительно меняет клиническую картину и течение обеих нозологий, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет весь лечебно-диагностический процесс. Необходимо помнить, что любая коморбидность, а тем более подобная, приводит к полипрагмазии, что делает невозможным контроль эффективности терапии и увеличивает материальные затраты пациентов, снижая их комплаенс (Вёрткин А.Л., 2017; Костенко Е.В., 2017; Frederiksen Н., 2019; Ferro J.М., 2021).

Само сочетание двух патогенетически различных тяжелых и инвалидизирующих патологий (ИИ и ИП) ведет к поиску прогностических паттернов биомаркеров, на основе которых будут создаваться модели и алгоритмы диагностики, профилактики и контроля лечения подобных пациентов.

Исследований, представляющих комплексную оценку нарушений реологических свойств крови, системы гемостаза, функции эндотелия, ангиогенеза и других биомаркеров, связанных с характером поражения головного мозга и клиническими проявлениями ИИ, а также с тромбгеморрагическими осложнениями и функциональными исходами инсульта у пациентов с сочетанным МПЗ (ИП) в условиях динамического наблюдения и с учетом современных инструментально-технологических, методологических и статистических возможностей, недостаточно. Данная ситуация диктует необходимость и обуславливает актуальность комплексного обследования больных с подобной сочетанной патологией, исследования диагностического и прогностического значения различных биомаркеров, в том числе генетических, с использованием углубленного статистического анализа, который позволит выявить многокомпонентные взаимосвязи для поиска эффективных методов лечения и профилактики отсроченных осложнений у пациентов с НМК на фоне ИП.

### **Цель исследования**

Изучить особенности клинического течения ишемического инсульта у больных с истинной полицитемией и определить лабораторные профили нарушений в системе кровь–сосудистая стенка.

### **Задачи исследования**

1. Оценить вклад основных факторов риска развития сосудистых заболеваний мозга в генезе ИИ у пациентов с ИП.
2. Определить особенности течения и функциональных исходов ИИ у пациентов с ИП.
3. Выявить изменения лабораторных показателей в системе кровь–сосудистая стенка, характерные диапазоны их отклонений и значимость в прогнозе функциональных исходов при ИИ у пациентов с ИП.
4. Оценить прогностическую значимость величины аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2, а также полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла для функциональных исходов ИИ и для развития тромботических и/или геморрагических осложнений у пациентов с ИП.
5. Разработать шкалы оценки функциональных исходов ИИ у пациентов с ИП.
6. Сформировать алгоритм клинико-лабораторного прогнозирования групп риска тромботических и геморрагических осложнений при ИИ у пациентов с ИП.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном клинико-лабораторном исследовании развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах с использованием интегративного подхода.

Это позволило впервые описать основные факторы риска развития инсульта у этой категории больных: умеренно выраженная артериальная гипертензия и церебральный атеросклероз при незначительном вкладе других причин – сахарный диабет 2-го типа (СД-2), курение, дислипидемия.

Определены ведущие патогенетические механизмы развития острых ишемических НМК на фоне ИП: атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) и по типу гемореологической микроокклюзии. Впервые предложено рассматривать ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, как модель изучения патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии.

Впервые подробно охарактеризован клинико-лабораторный профиль пациентов с ИП в разные периоды инсульта, сформированы и охарактеризованы паттерны лабораторных показателей для оценки функционального восстановления в остром и для формирования групп риска развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периодах инсульта.

Впервые у пациентов с ИИ на фоне ИП подробно изучена и проанализирована взаимосвязь реологических характеристик эритроцитов и их морфофункциональных нарушений с реализацией цереброваскулярного эпизода. Впервые у пациентов с ИП установлено влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) на показатели активности патологического ангиогенеза.

Впервые при исследовании частоты встречаемости полиморфизмов в 12 генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ и ИП отмечено отсутствие характерных корреляций и взаимосвязей.

Определена значимость высокой аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 как фактора прогноза функционального восстановления и развития тромботических осложнений в разные периоды инсульта.

Уточнены сроки развития тромбогеморрагических осложнений у пациентов с ИИ на фоне ИП: геморрагические возникают раньше – в течение первых 7 месяцев (95% ДИ = 5–9) после острого эпизода; медиана развития тромботических осложнений после ИИ составляет 11 месяцев (95% ДИ = 9,5–14,0).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы позволяют расширить представления о патогенетических механизмах развития и особенностях клинического течения ИИ у пациентов с ИП.

У пациентов с ИИ на фоне ИП уточнены характерные профили лабораторных показателей в разные периоды наблюдения, отражающие нарушения на уровне органов и систем и определяющие состояние организма. Определена прогностическая значимость лабораторных маркеров для оценки функционального восстановления в остром и риска развития тромбогеморрагических осложнений в отдаленном периодах ИИ.

Разработан персонифицированный алгоритм обследования на основе тестирования пациентов с ИИ на фоне ИП по разработанным балльным шкалам (с указанием пороговых уровней лабораторных показателей) в острейшем периоде инсульта. Это позволяет с высокой точностью сформировать группы риска больных с возможностью неблагоприятного функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений, требующих усиленного наблюдения и проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Отсутствие у пациентов с инсультом и ИП классического антиагрегантного действия препаратов АСК компенсируется впервые обнаруженным позитивным эффектом снижения маркеров воспаления, что является важным фактом для расширения представлений о возможных биологических реакциях на антиагрегантные препараты и шагом к оптимизации антитромботической терапии у этой категории пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа является научным исследованием в сфере клинической прецизионной медицины и улучшения качества жизни человека, выполненным на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Гипотеза исследования: клиническое течение ИИ у больных с ИП имеет определенные особенности, а разные периоды инсульта характеризуются специфическими изменениями в системе кровь–сосудистая стенка.

В соответствии с поставленными задачами с использованием интегративного подхода осуществлено комплексное клиничко-лабораторное

исследование развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах, позволяющее улучшить клинические результаты, повысить эффективность диагностики и сформировать группы риска развития тромбгеморрагических осложнений и неблагоприятных функциональных исходов. Объектом исследования стали пациенты с верифицированной ИП, у которых развился острый ИИ. Группы сравнения были сформированы по ЦВЗ и по гематологической патологии: пациенты с ИИ без ИП и пациенты с установленным диагнозом ИП без ОНМК. Клинические методы обследования включали комплексную оценку неврологической и соматической симптоматики; инструментальное обследование (нейровизуализационное исследование вещества головного мозга) – магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА). Детальное лабораторное обследование включало исследование гемореологических показателей, параметров гемостаза, маркеров эндотелиальной функции, воспаления и нарушения ангиогенеза, общие клинические и биохимические исследования, а также однократное исследование альтераций в генах, ассоциированных с нарушением тромбообразования, и двукратное определение аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2. Лабораторный профиль был определен по 80 показателям в острейшем периоде инсульта и в отдаленном периоде.

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

1. Развитие ИИ при ИП происходит на фоне умеренно выраженных артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза. СД-2 и курение встречаются в 3 раза реже, чем у пациентов с острым инсультом без ИП, а дислипидемия не характерна для этой категории пациентов.

2. Ведущими патогенетическими механизмами развития острого инсульта на фоне ИП являются атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) с формированием больших и средних очагов поражения мозга и гемореологическая микроокклюзия с формированием малых очагов.

3. Для пациентов с острыми ишемическими НМК на фоне ИП характерны определенные клиничко-лабораторные профили в разные периоды инсульта. Раннее определение паттерна лабораторных показателей, являющихся биомаркерами функционального восстановления и тромбгеморрагических осложнений, необходимо при сочетании ИИ с ИП.

4. Частота встречаемости и значимость полиморфизмов в 12 генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ на фоне ИП не отличаются от подобных для развития тромбгеморрагических осложнений в общей популяции пациентов с ИИ без ИП.

5. Уровень аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 > 47% у больных с ИИ и ИП является фактором риска худшего функционального восстановления в остром периоде инсульта и развития тромботических осложнений в отдаленном периоде.

6. Персонифицированный алгоритм обследования пациентов с ИИ на фоне ИП по разработанным бальным шкалам (с указанием пороговых уровней

лабораторных показателей) в острейшем периоде инсульта позволяет с высокой точностью сформировать группы риска больных с возможностью неблагоприятного функционального восстановления и развития тромбогеморрагических осложнений.

### **Личный вклад автора**

Идея диссертационной работы и ее реализация принадлежат автору. Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, ведущая и определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором лично осуществлялся сбор и фиксация клинического материала, результатов инструментальных исследований путем обработки сведений историй болезни. Автором лично проводились и были организованы все лабораторные исследования, включая контроль взятия образцов, логистику биоматериала и преаналитический этап, ведение баз данных, их анализ и статистическая обработка. При использовании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты, на основании которых сформулированы научные выводы, разработаны шкалы оценки функциональных исходов ИИ и алгоритм клиничко-лабораторного прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений при ИИ у пациентов с ИП.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в работе обеспечены всесторонним подходом к изучению проблемы исследования, достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных лабораторных, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа. Результаты исследования согласуются с опубликованными результатами по теме исследования, а также содержат новые данные.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9 от 23.09.2020).

Основные результаты работы доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах: Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, Россия, 2020); 5<sup>th</sup> Congress of the European Academy of

Neurology (Осло, Норвегия, 2019); XI Всероссийский съезд неврологов и IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, Россия, 2019); 4-й Международный Форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus, Москва, Россия, 2019); 25<sup>th</sup> Biennial International Congress of Thrombosis (Венеция, Италия, 2018); 27<sup>th</sup> European Stroke Conference (Афины, Греция, 2018); Объединенный 8-й Международный Конгресс «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (Санкт-Петербург, Россия, 2018); 26<sup>th</sup> European Stroke Conference (Берлин, Германия, 2017); II Российский конгресс лабораторной медицины (Москва, Россия, 2016).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клинических отделений и научно-консультативного отделения НЦН. Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в учебный процесс, используются при проведении лекций и практических занятий в курсе подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБНУ НЦН.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.11 – Нервные болезни и 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика. Отрасль наук: медицинские науки.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 219 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований (приводятся в подглавах), обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 88 работ отечественных и 177 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 27 рисунками.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 14 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 9 статей в изданиях, включенных в базы данных Scopus и Web of Science. Получен патент на изобретение № 2727005 от 17.07.2020.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование основывалось на клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставлении при ИИ на фоне ИП. Для этого на основании источников литературы и проведенных ранее в ФГБНУ НЦН исследований были выбраны лабораторные показатели и биомаркеры, которые с учетом их биологических функций могут играть роль в патогенезе развития и

течения ИИ и быть прогностическими маркерами его осложнений у пациентов со сложной коморбидной патологией – истинной полицитемией.

Научная работа проведена в 1-м и 2-м неврологических отделениях (руководитель 1-го неврологического отделения член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Танащян М.М., руководитель 2-го неврологического отделения профессор, д.м.н. Максимова М.Ю.) ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2009 г. по январь 2019 г.; пациенты наблюдались в отделении стандартизации методов обследования и лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (руководитель д.м.н. Меликян А.Л.) с 2012 г. по январь 2019 г.; в Московском городском гематологическом центре (МГГЦ) на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ» с 2014 г. по январь 2019 г. и в ФГБУ «НМХЦ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2009 г. по январь 2016 г. Исследование показателей крови и молекулярно-генетическое тестирование было выполнено в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН (руководитель к.м.н. Шабалина А.А.). Выполнен ретроспективный и проспективный анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставление.

Общее количество обследованных составило 181 пациент в возрасте от 42 до 75 лет. Основную группу составили 68 (38%) пациентов с ИП, у которых развился ИИ (группа I). Группы сравнения были сформированы по цереброваскулярному заболеванию и по гематологической патологии: пациенты с ИИ без ИП – группа II (n = 59; 32%); пациенты с установленным диагнозом ИП без ОНМК – группа III (n = 54; 30%). Среди пациентов основной группы (n = 68) было 28 мужчин (41%) и 40 женщин (59%), средний возраст составил  $59,0 \pm 13,5$  лет. Группу II (n = 59) составили 32 женщины (54%) и 27 мужчин (46%), средний возраст –  $62,0 \pm 7,2$  года, в группу III (n = 54) вошли 21 мужчина (38%) и 33 женщины (62%), средний возраст –  $55,0 \pm 10,9$  лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

*Критерии включения в основную группу (группа I):* 1) острейший период ИИ, подтвержденный данными нейровизуализации; 2) наличие верифицированного диагноза ИП или поставленный/подтвержденный диагноз ИП в процессе обследования; 3) возраст от 40 до 75 лет.

*Критерии включения в группу сравнения по ЦВЗ (группа II):* 1) острейший период ИИ, подтвержденный данными нейровизуализации; 2) отсутствие любой гематологической патологии; 3) возраст от 40 до 75 лет.

*Критерии включения в группу сравнения по гематологическому заболеванию (группа III):* 1) наличие верифицированного диагноза ИП (критериев ВОЗ 2008 - 2016 г.); 2) баллы по шкале оценки онкологического больного ECOG – 0–1 балл; 3) возраст от 40 до 75 лет.

*Критерии невключения/исключения*

1) поступление в стационар позднее чем через 24 часа от развития острой неврологической симптоматики; 2) геморрагический инсульт; 3) другие типы онкологических и МПЗ; 4) другие типы ОНМК кроме ИИ; 5) другие (не сосудистые) заболевания центральной нервной системы; 6) атеросклеротический

стеноз > 70% экстра- или интракраниальных артерий; 7) тяжелая соматическая патология – декомпенсация сердечно-сосудистой недостаточности, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, артериальное давление (АД) свыше 220/120 мм рт. ст.; эндокринная патология – СД 1-го типа, некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы; почечная патология и другие соматические заболевания в стадии декомпенсации или обострения; 8) церебральный венозный тромбоз в течение периода наблюдения; 9) инфекционные заболевания или осложнения после них; 10) психические заболевания в анамнезе или на момент обследования.

Диагноз острого ишемического НМК устанавливался на основании клинической картины, данных анамнеза, соматического состояния, неврологического статуса, критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) по классификации подтипов ИИ (Adams H.P., 1993) и критериев, разработанных в ФГБНУ НЦН (Суслина З.А., 2015). С целью верификации диагноза проводился ряд инструментальных исследований: компьютерная томография (КТ) и/или МРТ головного мозга, дуплексное сканирование БЦА, транскраниальная доплерография, МР-веносинусография или КТ-веносинусография.

Обследование пациентов с НМК проводилось в острейшем периоде инсульта (1–3 сутки), к концу острого периода (21 день) и через 16–18 месяцев, у пациентов с ИП без НМК – при плановом посещении врача и через 16–18 месяцев и включало комплексную оценку неврологической и соматической симптоматики; нейровизуализационную диагностику; ультразвуковое дуплексное сканирование БЦА; детальное лабораторное обследование. Наличие информированного согласия являлось обязательным условием включения пациента в исследование.

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии», протокол № 6-5/17 от 24.05.2017 г.

### **Клиническое обследование**

Клиническое обследование включало уточнение факторов риска развития НМК, неврологического и соматического анамнеза, изучение медицинской документации, общий и неврологический осмотры.

Для определения степени тяжести инсульта при поступлении в стационар была использована Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) с диапазоном значений от 0 до 36 баллов (норма 0 баллов). В конце госпитального периода всем пациентам в качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита и степени функционального восстановления была проведена оценка по шкале NIHSS, по индексу повседневной активности Бартель, по валидизированной в ФГБНУ НЦН модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale – mRS), по которой результат оценки  $\geq 3$  баллов соответствует потребности в постоянной посторонней помощи (уходе).

В качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита и степени функционального восстановления в динамике (через 16–18 месяцев) всем пациентам была проведена оценка по mRS. Нейропсихологическое обследование

осуществлялось специалистом-нейропсихологом с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

### **Инструментальные методы исследования**

Ангионейровизуализационные исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель д.м.н. Кротенкова М.В.). Наличие, локализация и характер очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза исследовали с помощью МРТ на аппаратах Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с величиной магнитной индукции 3, 1,5, 1,5 и 1 Тесла, соответственно. МРТ головного мозга выполнялась в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях в T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR) режимах с толщиной среза 1, 3 и 5 мм. Стандартные режимы T2 d-f (FLAIR) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) также проводились для исключения другой возможной патологии ЦНС.

Диагностику церебральной микроангиопатии (ЦМА) у пациентов с ИП без ИИ проводили по МРТ-признакам поражения головного мозга, ассоциированных с поражением мелких сосудов, в соответствии с международными МРТ-стандартами диагностики ЦМА (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE, 2013). Оценивались лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), наличие микрокровоизлияний (Мкр), атрофия мозга. ГИБВ головного мозга определялась в режиме FLAIR. Оценивались общая ГИБВ по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие ГИБВ, 1-я стадия (F1) – единичные очаги, 2-я стадия (F2) – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3-я стадия (F3) – сливные очаги в отдельных областях по 4-балльной шкале выраженности (Fazekas F., 1987; Kim K.W., 2008).

Изображения оценивали с использованием программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation.

Состояние БЦА головы, сосудов основания мозга и Виллизиева круга исследовали в режиме 3D-TOF ангиографии с целью верификации наличия артериовенозных мальформаций, аневризм, вариантов строения, аномалий развития сосудистого русла.

Наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий головы (АС-БЦА) и степень стеноза оценивали по данным ультразвуковых исследований, которые проводились в лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель д.м.н. Чечеткин А.О.). Всем пациентам выполнялось дуплексное сканирование (ДС) БЦА на аппарате Philips iU22 (США) по общепринятой методике линейным датчиком L9-3 с частотой 3,0–9,0 МГц, микроконвексным датчиком С8-5 с частотой 5,0–8,0 МГц и конвексным датчиком С5-2 с частотой 2,0–5,0 МГц. Обследование проводили в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах. При ДС оценивали: 1) толщину комплекса интима-медиа (КИМ); 2) наличие АС-БЦА и степень стеноза. Степень стеноза выражали в процентах.

## Лабораторные методы исследования

Всем больным единожды было проведено молекулярно-генетическое тестирование генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Исследование ряда гемореологических, гемостазиологических, биохимических показателей, маркеров активности ангиогенеза, воспаления и функции эндотелия, определение аллельной нагрузки мутации V617F в гене *Jak2* было выполнено дважды: у пациентов с ИИ в острейшем периоде инсульта и спустя 16–18 месяцев, у пациентов с ИП – при плановом посещении врача и через 16–18 месяцев. У 181 обследованных пациентов по 80 показателям был определен лабораторный профиль, что в совокупности составило 56834 проведенных тестов, включая молекулярно-генетические.

Исследования крови проводились в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, аккредитованной в Федеральной службе Росаккредитации в соответствии с принятым регламентом.

Образцы крови были получены при кубитальной венепункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра и метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований компании Greiner Bio-One (Рекомендации по работе с образцами на преаналитическом этапе, [www.gbo.com/preanalytics](http://www.gbo.com/preanalytics)). Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008.

В рамках лабораторного обследования всем пациентам определяли показатели крови, перечисленные ниже.

*Общий анализ крови.* Исследование концентрации гемоглобина (Hb, г/л), гематокрита (Ht, %), количества эритроцитов ( $10^{12}/л$ ), лейкоцитов ( $10^9/л$ ), тромбоцитов ( $10^9/л$ ) проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Nihon Konden MEK-7222 (Nihon Konden, Япония). Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в мазке крови, окрашенной по методу Романовского с использованием светового микроскопа Olympus SX-100 (Olympus, Япония). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) измеряли по методу Панченкова.

*Биохимические показатели,* отражающие общие метаболические процессы: калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л), глюкоза (ммоль/л), билирубин общий (мкмоль/л), общий белок (г/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ, Ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, Ед/л), креатинфосфокиназа (КФК, Ед/л), мочевая кислота (ммоль/л), холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), СРБ (нмоль/л) измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I с ион-селективным электродным блоком (ThermoFisher, Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и калий-натриевых

электродов ThermoFisher (Финляндия). Контроль качества исследований осуществляли с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости.

*Реологические характеристики эритроцитов* исследовали на лазерном оптическом агрегометре эритроцитов LORRCA (Mechatronics, Нидерланды): определяли амплитуду агрегации (Amp, у.е.), время образования монетных столбиков (Tf, с) и трехмерных агрегатов (Ts, с), индекс агрегации (AI, у.е.), скорость полной дезагрегации ( $\gamma$ -dis, у.е.) – параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов, и деформируемость эритроцитов (DImax, у.е.). В основе метода лежит использование геометрии течения Куэтта с неподвижной головкой и вращающимся цилиндром (стаканом) для создания простого сдвигового течения.

*Исследование агрегации тромбоцитов (АТ)* проводили параллельно на 2 анализаторах (двойной стандарт): в плазме крови и в цельной крови. Агрегационную способность тромбоцитов в цитратной плазме крови оценивали на лазерном агрегометре Биола (Россия) по стандартной схеме турбодиметрическим методом (по G. Vorn) при температуре 37 °С и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 900 об/мин. В качестве индукторов использовали адреналин в конечной концентрации 2 ммоль/л (Адр-АТ, Технология–Стандарт, Россия) и АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АДФ-АТ, РЕНАМ, Россия). В цельной крови определение АТ проводилось при помощи импедансного агрегометра Multiplate (Roche Diagnostic, Германия).

*Ристоцитин-кофакторную активность фактора Виллебранда (РКА-ФВ, %)* измеряли на агрегометре Биола (Россия) с использованием индуктора ристоцитин (РЕНАМ, Россия).

*Показатели плазменного гемостаза:* концентрацию фибриногена (ФГ, г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), протромбиновое время (ПВ, с) с выражением результатов в виде международного нормализованного отношения (МНО), уровень D-димера (нг/мл), антиген фактора Виллебранда (ФВ, %) и активность фактора Виллебранда (А-ФВ, %), активность плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), активности антитромбина-III (АТ-III, %), плазминогена (PLG, %),  $\alpha_2$ -антиплазмина (PL-IN, %), протеинов С (РС, %) и S (PS, %) определяли по общепринятым методикам на автоматических коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США) и РЕНАМ (Россия). Для контроля качества проведения исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости с высоким и низким уровнями соответствующих показателей.

*Определение следующих цитокинов, маркеров воспаления, функции эндотелия и показателей активности ангиогенеза:* сосудистого эндотелиального фактора роста-А (VEGF-A, пг/мл), фактора роста фибробластов-b (bFGF, пг/мл), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ 1, пг/мл), 20- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот (20- и 15-НЕТЕ, пг/мл), тканевого активатора плазминогена (t-РА, нг/мл), ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-

1, нг/мл), тканевого фактора (ТФ, пг/мл), металлопротеиназы ADAMTS-13 (ADAMTS-13, мкг/мл), растворимого тромбомодулина (рТМ, нг/мл), молекул межклеточной адгезии (sICAM, sVCAM), активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ, %), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ , пг/мл), интерлейкинов-1 $\beta$  и 6 (IL-1 $\beta$ , пг/мл, IL-6, пг/мл), эндотелина-1 (пг/мл), оксида азота (NO, мкмоль/л) в сыворотке/плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA). Использовали наборы реагентов eBioscience Bender MedSystems (Австрия), Technoclone (Австрия), Cloud Clone Corporation (США, Китай), R&D Systems (США, Китай), Cayman Ataxia (Индия), Вектор-Бест (Россия), Sekisui Diagnostics (American Diagnostica, США). При всех исследованиях использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Определение показателей проводили в дублях на плащечном ридере VICTOR 2 (Perken Elmer, США) с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

*Уровень гомоцистеина* определяли методом иммунохемилюминисценции (ИХЛ) на ИХЛ анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) наборами реактивов этого же производителя.

Для оценки *фибринолиза* с учетом продукции его активаторов и ингибиторов использовали суррогатный критерий – соотношение t-РА/РАI-1.

*Исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии* проводили однократно. Анализ состоял из определения генетических полиморфизмов в 12 генах, ассоциированных с риском развития тромбофилии: протромбина, F2: 20210 G>A; фактора 5 (мутация Лейдена), F5: 1691 G>A; фактора 7, F7: 10976 G>A; активированного фактора 13 (фибриназа), F13A1: 103 G>T; фибриногена бета FGB: -455 G>A; ингибитора активатора плазминогена, PAI-1: -675 5G>4G; интегрин альфа (гликопротеин Gp1a), ITGA2: 807 C>T; тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a), ITGB3: 1565 T>C; метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 677 C>T; метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 1298 A>C; метионин-синтазы, MTR: 2756 A>G; метионин-синтазы-редуктазы, MTRR: 66 A>G и был проведен методом ПЦР с анализом кривых плавления в режиме «реального времени» с использованием наборов реагентов «Кардиогенетика тромбофилия» и «Метаболизм фолатов» (ДНК-Технология, Россия). Для выделения ДНК использовали смесь для выделения «Проба-рапид-генетика» (ДНК-Технология, Россия).

Молекулярно-генетическое исследование величины аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 проводилось дважды: в острейшем периоде инсульта и через 16-18 месяцев с помощью тест-системы ГеноТехнология (Россия) с использованием аллель-специфических праймеров (зондов). «Аллельная нагрузка Jak2V617F-тест» предназначен для количественного выявления мутации V617F в 14 экзоне гена JAK2 киназы по технологии TaqMan. Тест-система позволяет определять экспрессию мутантной формы V617F гена JAK2-киназы в образцах ДНК, полученных из лейкоцитов периферической крови человека. По калибровочным кривым, которые строятся по стандартам с известной концентрацией, определяется число копий мутантной V617F формы и нормальной

формы гена JAK2-киназы в клинических образцах, и на основании этого в процентном отношении вычисляется величина аллельной нагрузки V617F гена JAK2. Все молекулярно-генетические исследования проводили на ПЦР-амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия).

### **Статистическая обработка полученных результатов**

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS версии 23.0 и R версии 3.4.3.

Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости данных категорий. Анализ нормальности распределения данных проводился по критерию Колмогорова-Смирнова при уровне значимости 0,05.

Для нормально распределенных непрерывных количественных данных описательная статистика представлена как среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом ANOVA. В случае показателей, не имевших нормального распределения, для сравнения различий между группами использовали медиану ( $Me$ ) и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Для сравнения групп использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони.

Для оценки взаимосвязи показателей между собой использовался корреляционный анализ Пирсона и анализ ассоциаций с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и двустороннего точного критерия Фишера.

Анализ рисков проводился по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с использованием таблиц сопряженности и расчетом отношения шансов.

Для анализа влияния факторов на результативный показатель, для выбора потенциальных предикторов сосудистых событий и для расчета оптимальных пороговых значений этих показателей, а также для определения взаимосвязей между переменными, их классификации и оценки предсказательной способности полученных диагностических панелей использовали методы факторного анализа и множественного регрессионного анализа. Факторный анализ проводился методом главных компонент корреляционной матрицы с учетом веса компонента более единицы и векторного влияния переменной в факторном комплексе.

При использовании метода логистической регрессии в данном исследовании получены определённые множества моделей взаимосвязи зависимого признака с подмножеством предикторов. В полученных уравнениях выделены предикторы с максимальными абсолютными значениями регрессионных коэффициентов и максимальными значениями показателя конкордации (коэффициента множественной ранговой корреляции). В случае, когда зависимая переменная является бинарной, применяли метод логистической регрессии с построением характеристических ROC-кривых и сравнением

площадей (AUC – Area Under Curve), вычисленными под ROC-кривыми. Характеристики качественных и пороговых значений количественных переменных оценивали по максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, достижению баланса между чувствительностью и специфичностью, а также по точности и правдоподобию с использованием таблиц сопряженности. Расчет предсказательной способности выбранных маркеров проводили по уравнению логистической модели диагностики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Основные демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта

При рассмотрении основных характеристик инсульта у обследованных пациентов выявлено отсутствие различий по полу и возрасту как в группе с ИИ и ИП, так и в группах сравнения отмечалось преобладание женщин (64% в группе I, 67% в группе II и 61% в группе III). СД-2 в группах пациентов с ИП как с инсультом, так и без него наблюдался приблизительно с равной частотой и регистрировался в 3 раза реже, чем у пациентов с острым ИИ без коморбидной патологии. Курящие пациенты также в значительной степени реже встречались в группе с ИП как с ИИ, так и без него. Дислипидемия наблюдалась у 25% больных в группе пациентов с ИИ без сопутствующей ИП и только в 3% случаев у больных с ИИ и ИП, а в группе пациентов без инсульта не регистрировалась вовсе (Таблица 1).

**Таблица 1** – Основные демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта у обследованных пациентов

Показатели	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Возраст (M ± σ)	58,0 ± 13,5	62,0 ± 7,2	55,0 ± 10,9	0,111	0,225
Пол, n (%):				1	0,671
женский	44 (64)	39 (67)	32 (61)		
мужской	24 (36)	20 (33)	22 (39)		
СД-2, n (%)	17 (25)	39 (66)	15 (28)	<0,001	0,888
Курение, n (%)	11 (16)	22 (36)	7 (13)	0,012	0,806
Дислипидемия, n (%)	2 (3)	15 (25)	0 (0)	<0,001	0,503

**Примечание:** p1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ; p2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИП.

Основными сосудистыми заболеваниями и факторами риска развития ИИ являются АГ, атеросклероз (АС), прежде всего брахиоцефальных артерий (АС-БЦА), и их сочетание (Таблица 2). Частота встречаемости и выраженность сосудистых процессов были оценены во всех группах пациентов. В основной группе больных АГ встречалась в 100% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов в группах сравнения. Однако при оценке частоты встречаемости степени АГ выявлено, что у пациентов с ИП как с ИИ, так и без ИИ наиболее часто регистрировалась АГ 1 степени (64%), чем у пациентов с ИИ без ИП. АГ 2

степени отмечалась в 2 раза реже (33%), чем АГ 1 степени в группе с ИП и ИИ и в 3 раза реже в группе без ИИ; АГ 3 степени регистрировалась в I группе в 3% случаев, в группе III – у 4% больных, а в группе II у 42% больных.

**Таблица 2** – Основные сосудистые заболевания у обследованных пациентов

Сосудистые процессы	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
АГ, n (%):				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,015</b>
Да	68 (100)	46 (78)	49 (91)		
Нет	0 (0)	13 (22)	5 (9)		
по степени АГ, %:				<b>&lt;0,001</b>	0,355
1	44 (64)	9 (19)	38 (70)		
2	22 (33)	18 (39)	14 (26)		
3	2 (3)	19 (42)	2 (4)		
АС-БЦА, n (%)				0,175	<b>&lt;0,001</b>
Да	37 (55)	40 (68)	6 (12)		
Нет	31 (45)	19 (32)	48 (88)		
по степени стеноза, %:				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,019</b>
> 30%	(90)	(6)	5 (10)		
30–50%	(10)	(64)	1 (2)		
50–70%	0(0)	(30)	0 (0)		
Сочетание АГ и АС-БЦА, n (%)	37 (55)	24 (61)	6 (12)	0,171	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание:** p1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ;  
p2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИП.

Были получены отличия между группами пациентов по наличию атеросклероза и степени стеноза БЦА. Так, АС-БЦА наблюдался в группах с ИИ: в 55% случаев при коморбидной с ИП патологией и в 68% случаев без нее; тогда как у пациентов с ИП без ИИ частота встречаемости АС-БЦА была значительно меньше – 12%. Также группы статистически значимо различались по степени стеноза БЦА. Стеноз БЦА 50–70% с частотой 30% встречался только у пациентов в группе с ИИ без коморбидной ИП; у пациентов с ИП, как с ИИ, так и без него, такая степень стеноза БЦА не была зарегистрирована. Частота встречаемости стеноза БЦА 30–50% в группе с ИИ и ИП составила 10%, у больных с ИИ без гематологической патологии – 64%, а в группе с изолированной ИП лишь у 2%. В группе пациентов с ИИ и ИП в 90% случаев степень стеноза БЦА составляла менее 30%, а в группе с ИИ без коморбидной патологии встречалась у 6% пациентов с атеросклерозом. Сочетание АС-БЦА и АГ чаще регистрировалось у пациентов с инсультом без гематологической патологии – у 61%, с ИИ и ИП – у 55 %, а у больных с ИП – лишь в 12% случаев.

При анализе анамнестических данных выявлено, что на догоспитальном этапе гипотензивные препараты получали две трети пациентов в группах с ИП и половина – в группе с ИИ без гематологической патологии. Антиагрегантные препараты (АСК в дозе 75–150 мг/сут или клопидогрел в

дозе 75 мг/сут) получали 50% пациентов в группе с ИП с ИИ, 46% с ИП и без ИИ, 39% пациентов без ИП. Необходимо отметить, что ОНМК произошло на фоне антиагрегантной терапии у половины пациентов с ИП и у 13% без ИП, что может свидетельствовать о наличии значительной частоты встречаемости клинической резистентности к антиагрегантным препаратам, прежде всего к АСК, у пациентов с ИП, возможно, обусловленной функциональными изменениями тромбоцитов. Статины принимали часть пациентов (17%) только в группе без гематологической патологии (Таблица 3).

**Таблица 3** – Лекарственная терапия на догоспитальном этапе у обследованных пациентов

Терапия	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Гипотензивная терапия, n (%)	49 (72)	33 (55)	37 (68)	0,087	0,823
Антиагрегантная терапия, n (%)	34 (50)	23 (39)	25 (46)	0,286	0,824
АСК, n (%)	31 (46)	20 (33)	19 (36)	0,677	0,670
Клопидогрел, n (%)	3 (4)	3 (6)	4 (8)		
Антикоагулянтная терапия, n (%)	0	6 (10)	2 (4)	<0,001	0,194
Прием статинов, n (%)	0	10 (17)	0	<0,001	1

**Примечание:** p1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ; p2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИП.

### Особенности ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта

У всех больных НМК произошло впервые и было подтверждено на основании данных нейровизуализационного исследования (МРТ).

Обследовано 127 пациентов в острейшую фазу ИИ, из них 68 пациентов с ИИ, развившемся на фоне ИП, и 59 пациентов с ИИ без сопутствующей гематологической патологии.

Средняя оценка по шкале NIHSS статистически значимо не различалась между пациентами основной группы и группы сравнения: при ИИ с ИП она составила 12 [5; 20] баллов, а при ИИ без ИП – 13 [6; 18]. В зависимости от выраженности неврологического дефицита больные были условно разделены на имеющих тяжелую, среднюю и легкую степень тяжести (Таблица 4).

**Таблица 4** – Тяжесть неврологических нарушений у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта

Тяжесть неврологических нарушений	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	p
Оценка по шкале NIHSS, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [5; 20]	13 [6; 18]	0,221
Неврологические нарушения легкой степени (n, %)	17 (25)	12 (20)	
Неврологические нарушения средней степени (n, %)	35 (51)	36 (61)	
Тяжелые неврологические нарушения (n, %)	16 (24)	11 (19)	
Оценка по индексу Бартель, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	70 [59; 76]	72 [62; 75]	0,372

**Примечание:** p – уровень статистической значимости различий между группами.

Тяжелая степень неврологических нарушений при ИИ была выявлена у 16 больных с ИП (24%) и несколько реже – у 11 (19%) пациентов без ИП; средняя степень тяжести определена у 35 больных с ИП (51%) и существенно чаще – у 61% больных без коморбидной гематологической патологии. У 17 больных с ИИ и ИП (25%) и у 12 без ИП (20%) течение заболевания трактовалось как легкое и было представлено негрубыми нарушениями. Оценка по индексу Бартель значительно не различалась между группами пациентов с ИИ.

Клиническая картина острого ИИ как при ИП, так и без ИП складывалась из общемозговых и очаговых симптомов с явным преобладанием последних, которые определялись локализацией бассейна пораженного сосуда и по частоте встречаемости не различались в обеих группах больных.

По данным МРТ головного мозга проводилось уточнение локализации и размера инфарктов. Размеры ишемических очагов определялись на основании ранее представленных критериев. В большинстве случаев были выявлены очаги пониженной плотности различной величины. Обширные инфаркты не встречались в группах исследования. У пациентов с коморбидной патологией большой размер очага определялся у 19%, средний размер очага – у 32%, малый размер очага – у 49%, а у пациентов с ИИ без ИП большой размер очага определялся у 23%, средний размер очага – у 41%, малый размер очага – у 36%.

Важным этапом работы явилось уточнение ведущих патогенетических механизмов развития НМК. Учитывая особенности факторов риска и выраженность сосудистых процессов у пациентов с ИП для изучения механизмов и выявления особенностей развития ИИ на фоне ИП, на основании нейровизуализационных данных пациенты нами условно были разделены на 2 подгруппы по размеру очагового поражения мозга.

Подгруппу 1 составили 35 (52%) пациентов с инфарктами большого и среднего размера, подгруппу 2 – 33 (48%) пациента с инфарктами малого размера  $D < 15$  мм. Дальнейшее привлечение результатов ультразвукового исследования БЦА показало, что у большинства пациентов с очагами большого и среднего размера степень стеноза не превышала 50%, а в группе пациентов с малыми очагами выявлялись изменения комплекса интима-медиа, а АСБ отсутствовали.

Развитие ИИ в подгруппе 1 происходило в 100% случаев на фоне сочетания атеросклероза БЦА и АГ. При этом возникновение острого сосудистого события происходило на фоне АГ 1 или 2 степени (АГ 1 – у 62% пациентов, АГ 2 – у 48%) в сочетании с гемодинамически незначимым стенозом БЦА: у 31 (90%) пациента – стеноз менее 30%, у 4 (10%) пациентов – стеноз 30–50%. Стеноз БЦА 50–70% в сочетании АГ 3 степени не встречался вовсе. ТО-БЦА возникала вследствие тромбоза сосудов каротидной системы в 30 (86%) случаев, а в вертебрально-базиллярной системе – у 5 пациентов (14%).

В подгруппе 2 с малыми очагами поражения мозга развитие острого инсульта происходило на фоне АГ у 100% пациентов, в 72% случаев ИИ развивался у пациентов с АГ 1 степени, в 24% – на фоне АГ 2 степени и лишь у 2 (4%) – с АГ 3 степени; т. е. с учетом характерных особенностей ИП, связанных с

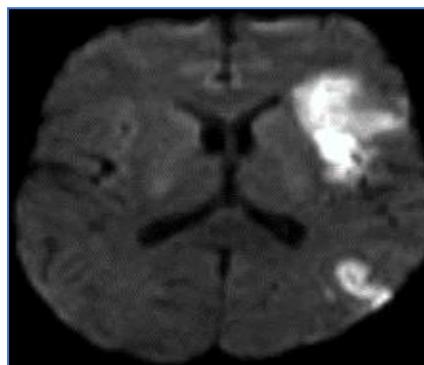
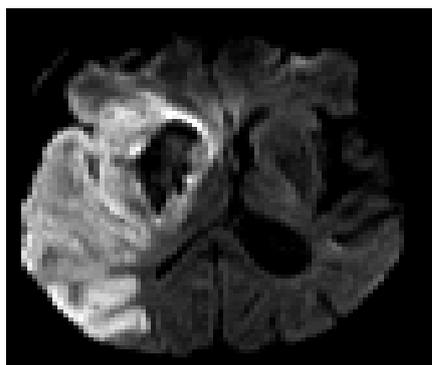
гипервязкостью крови и незначительно выраженной АГ, можно предположить развитие ИИ по типу гемореологической микроокклюзии (ГМО) (Таблица 5).

**Таблица 5** – Выраженность сосудистых процессов у пациентов с тромботической окклюзией БЦА и с ИИ по типу гемореологической микроокклюзии на фоне истинной полицитемии

Сосудистый процесс	ИИ (ТО-БЦА) (n = 35)	ИИ (ГМО) (n=33)	P
АГ, n (%):			1
да	35 (100)	33 (100)	
нет	0 (0)	0 (0)	
по степени АГ, n (%):			0,074
1	20 (62)	24 (72)	
2	15 (38)	7(24)	
3	0 (0)	2 (4)	
АС-БЦА, %:			<0,001
да	35 (100)	0 (0)	
нет	0 (0)	33 (100)	
по степени стеноза, %:			
> 30%	31 (90)	0 (0)	
30–50%	4 (10)	0 (0)	
Сочетание АГ и АС-БЦА, %	35 (100)	0 (0)	<0,001

**Примечание** p – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

У пациентов подгруппы 1 выявлялись большие и средние инфаркты мозга (Рисунки 1а, 1б). Это корково-подкорковые инфаркты, захватывающие кору и белое вещество полушария большого мозга, а также базальные ядра и таламус. Следует подчеркнуть, что все инфаркты головного мозга были без геморрагического компонента.

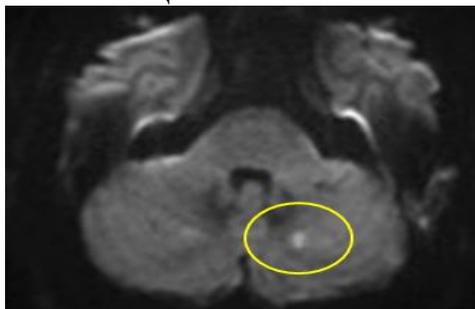


**Рисунок 1** – Острый инфаркт в полушарии большого мозга (по данным диффузионно-взвешенной МРТ)

**1а.** Большой очаг. Острый инфаркт в правом полушарии большого мозга в результате закупорки правой средней мозговой артерии (СМА) в проксимальных отделах М1 у пациента Н. с истинной полицитемией

**1б.** Средний очаг. Острый инфаркт в левом полушарии большого мозга в результате закупорки левой средней мозговой артерии (СМА) в дистальных отделах участка М1 у пациента М. с истинной полицитемией.

По клиническим данным и по результатам МРТ острые малые инфаркты диагностированы у 33 (48%) пациентов - подгруппа 2 (Рисунок 2). Морфологически-визуализационно это были лакуны, которые определялись на T1-взвешенных и FLAIR МРТ-изображениях как полости диаметром до 15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью и окруженные перифокальной зоной глиоза. Расположение лакун – белое вещество полушарий, подкорковые структуры, ствол мозга и мозжечок. Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE ЦМА.



**Рисунок 2** – Острый малый инфаркт в левом полушарии мозжечка. Малый очаг. D (ДВИ)  $\leq$  20 мм)

Таким образом, при истинной полицитемии тромботическая окклюзия БЦА развивалась при отсутствии тяжелого кризового течения АГ, выраженных атеростенозов экстракраниальных и интракраниальных артерий и эмбологенной патологии сердца (по данным ангиовизуализации и кардиологического исследования); атеротромботический подтип инсульта носил характер артерио-артериальной эмболии в условиях коагулопатии и значительных гемореологических нарушений, характерных для ИП.

У пациентов во 2-ой подгруппе инфаркты небольшого размера возникали преимущественно по механизму гемореологической микроокклюзии. У этих больных в 90% случаев за несколько дней/недель до инсульта отмечалось преходящее онемение и/или слабость в руках и/или ногах. ИИ по механизму ГМО развивался в отсутствие выраженной АГ и без наличия АСБ на фоне значительных гемореологических и гемостазиологических нарушений.

Оценка нарушений по неврологическим шкалам между выделенными подгруппами пациентов в острейшем периоде инсульта показала, что тяжесть была значительно выше как по шкале NIHSS, так и по индексу Бартель в подгруппе пациентов с ТО-БЦА (Таблица 6).

**Таблица 6** – Тяжесть неврологических нарушений у пациентов с истинной полицитемией разных подгрупп в острейшем периоде ишемического инсульта

Тяжесть неврологических нарушений	ИИ (ТО-БЦА) (n = 35)	ИИ (ГМО) (n = 33)	p
Оценка по шкале NIHSS, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	14 [10; 20]	8 [6; 12]	<b>0,001</b>
Неврологические нарушения легкой степени (n, %)	2 (6)	21 (65)	<b>&lt;0,001</b>
Неврологические нарушения средней степени (n, %)	24 (69)	12 (35)	
Тяжелые неврологические нарушения (n, %)	9 (25)	0 (0)	
Оценка по индексу Бартель, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	64 [59; 71]	72 [67; 76]	<b>0,028</b>

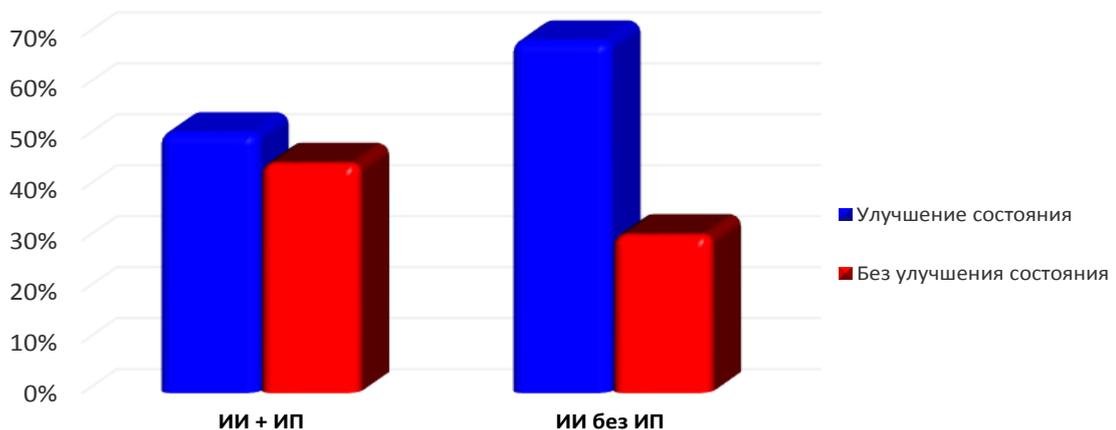
**Примечание:** p – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

МРТ-признаки ЦМА в подгруппе пациентов с ИИ и ИП, у которых инсульт развивался по механизму ГМО, были выявлены в 68% случаев. Степень ГИБВ по шкале Fazekas соответствовала стадии F3 – у 3%, F2 – у 12% и F1 – у 54% пациентов. Множественные лакуны определялись у 2 больных. Чаще очаги располагались в белом веществе полушарий головного мозга (у 58%) и подкорковых структурах (у 5%), реже в стволе (у 3%) и мозжечке (у 1%)

По данным МРТ, у 23 (43%) пациентов с ИП без клинических проявлений НМК выявлялись «немые» очаговые изменения сосудистого генеза, характерные для ЦМА.

### **Клинические характеристики и функциональные исходы у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода ишемического инсульта**

Завершение острого периода инсульта является важным этапом для оценки как физической деятельности, так и нередко нарушенных при развитии инсульта когнитивных функций. Нами был проведен подробный анализ клинических характеристик и функциональных исходов к концу острого периода (на 21–23 сутки). В группе с ИИ без ИП по шкале NIHSS у 39 (68%) больных состояние улучшилось, в 20 (36%) наблюдениях не отмечено клинического улучшения, тогда как у пациентов с ИИ и ИП улучшение произошло у половины (51%) пациентов ( $p = 0,032$ ) (Рисунок 3). Возможно это связано не только с обширностью повреждения мозга, но и со значительными изменениями морфофункциональных характеристик клеток крови, реологических свойств крови, нарушениями гемостаза и ангиогенеза, характерными для ИП.



**Рисунок 3** – Исход заболевания к концу острого периода у пациентов с ишемическим инсультом по шкале NIHSS

Анализ функциональных исходов ИИ к концу острого периода показал, что у пациентов с ИИ на фоне ИП тяжесть неврологических нарушений при оценке по шкале NIHSS имела только тенденцию к улучшению в среднем по группе и снизилась на 1 балл, тогда как у пациентов с ИИ без ИП при оценке по этой же

шкале функциональный исход ИИ в среднем по группе оказался значительно лучше со снижением на 3 балла. Анализ восстановления по шкале Рэнкина также показал более неблагоприятный функциональный исход у пациентов с ИИ и ИП. При оценке функционального исхода ИИ по индексу Бартель различий между группами пациентов выявлено не было (Таблица 7).

**Таблица 7** – Динамика тяжести неврологических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом к концу острого периода

Тяжесть неврологических нарушений	ИИ+ИП (n = 68)		ИИ (n = 59)		p1	p2	p3
	1-е сутки	21-е сутки	1-е сутки	21-е сутки			
Оценка по шкале NIHSS, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	13 [5; 20]	12 [5; 15]	13 [6; 18]	10 [6; 15]	0,055	<b>0,011</b>	<b>0,008</b>
Оценка по индексу Бартель, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	69 [60; 76]	72 [63; 79]	70 [61; 76]	72 [64; 80]	0,068	0,058	0,067
Оценка по mRS, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	–	4 [2; 5]	–	3 [3; 5]	–	–	<b>0,010</b>
Оценка по шкале MoCA, Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		20 [17; 24]		20 [18; 24]			0,268

**Примечание:** p1 –уровень статистической значимости различий 1-ми и 21-ми сутками у пациентов с ИИ+ИП; p2 – уровень статистической значимости различий баллов между 1-ми и 21-ми сутками у пациентов с ИИ; p3 – уровень статистической значимости различий между группами пациентами с ИИ+ИП и ИИ на 21-е сутки.

### **Паттерны лабораторных показателей у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде.**

#### **Лабораторные профили у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде**

Для выявления наиболее информативных биомаркеров, характерных для ИИ на фоне ИП в острейшем периоде, было проведено сопоставление показателей основной группы больных (ИИ с ИП) и пациентов групп сравнения (ИИ без ИП и ИП без ИИ).

При сравнении профилей клинического анализа крови обращает на себя внимание значительное увеличение количества всех клеточных элементов крови у пациентов с ИИ и ИП не только по сравнению с пациентами с ИИ без ИП, но и с пациентами с гематологической патологией без ИИ. Значения гемоглобина и гематокрита были значительно выше при сниженном СОЭ в группах пациентов с ИП по сравнению с пациентами с ИИ без ИП.

У пациентов с ИИ и коморбидной ИП ухудшены все исследуемые морфофункциональные характеристики эритроцитов по сравнению с группой без ИП: время образования монетных столбиков, индекс агрегации, время образования трехмерных агрегатов, амплитуда агрегации и тем более скорость полной дезагрегации (отражающая плотность эритроцитарных агрегатов) были значительно увеличены при существенно сниженной деформируемости эритроцитов. Такие патологические агрегаты образуют крупные конгломераты, которые перекрывают движение восходящих потоков плазмы и нисходящих

потоков клеток в системе, приводя к существенному снижению СОЭ, что и наблюдается у пациентов с ИП (СОЭ снижено более чем в 4 раза по сравнению с группой без ИП).

При сравнении показателей гемостаза и функции эндотелия стоит отметить, что в группе пациентов с ИИ и ИП выявлена статистически значимо, существенно сниженная АДФ- и Адр-индуцированная агрегация тромбоцитов, определяемая как в плазме, так и в цельной крови, снижение количества и активности ФВ и АТ-III, а также значительное повышение активности VII фактора свертывания по сравнению с группой пациентов без коморбидной ИП. В группе пациентов с ИИ без гематологической патологии показаны отличия от других групп по более высокой активности VIII фактора свертывания, по более высокому уровню D-димеров, сниженной концентрации PLG и PAI-1 и более низкому суррогатному критерию – соотношению t-PA/PAI-1.

Для основной группы по сравнению с другими группами показана значимо более высокое содержание фибриногена, рТМ, TF, более высокие активности TAFI и VII фактора свертывания. В отношении активности VIII фактора свертывания в группе пациентов с коморбидной патологией стоит отметить, что его активность существенно повышена по сравнению с пациентами группы сравнения с ИП без ИИ, но статистически значимо ниже, чем у группы пациентов с ИИ без ИП.

Сравнение уровней цитокинов и значений показателей, характеризующих активность ангиогенеза, показало существенно более высокое содержание у больных с коморбидной миелопролиферативной патологией исследуемых цитокинов и факторов роста.

По значениям общих биохимических показателей были получены статистические различия по содержанию калия, креатинина и мочевой кислоты. Более низкие значения этих показателей определены в группе с ИИ без ИП. Также выявлены значимые различия по показателям липидного профиля. Уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП в острейшую фазу инсульта был значительно ниже в группе пациентов с ИИ и ИП по сравнению с группой без ИП.

Статистически значимые различия лабораторных показателей в острейшем периоде инсульта у пациентов с ИИ и ИП и группы сравнения (ИИ без ИП) были выявлены по 38 лабораторным тестам (Таблица 8).

**Таблица 8** – Профиль значимых лабораторных показателей у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	P	
Гемоглобин, г/л	177[155; 203]	119 [99; 132]	<0,001	Клетки крови
Гематокрит, %	49,5 [44; 56]	38, 7[35; 41,2]	0,001	
Количество эритроцитов, ×10 <sup>12</sup> /л	6,1 [5,3;6,6]	3,8 [3,3; 4,5]	<0,001	
Количество лейкоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	13,6 [9,0; 15,1]	8,7 [7,5; 9,1]	<0,001	
Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	613[589; 635]	271 [215; 334]	<0,001	

Таблица 8 – продолжение

Показатель Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	Р		
СОЭ, мм/час	5,0 [3; 6]	23,0 [19; 31]	<0,001	Реология, эритроциты	
Деформируемость эритроцитов, Dlmax	0,34 [0,32; 0,38]	0,41 [0,37; 0,44]	<0,001		
Амплитуда агрегации, Amp	12,8 [11,3; 13,6]	9,3 [8,6; 11,0]	<0,001		
Индекс агрегации, Ai	59,6 [52,3; 64,1]	48,9 [44,6; 55,8]	0,001		
Скорость полной дезагрегации, $\gamma$ -dis	570 [495; 622]	224 [195; 315]	<0,001		
АДФ-АТ в плазме, %	15,1 [7; 21]	31,0 [22; 40]	<0,001	Реология, тромбоциты	
АДФ-АТ в цельной крови, %	11,5 [6; 22]	38,0 [29; 46]	<0,001		
Адр-АТ в плазме, %	19,1 [10; 23]	30,0 [24; 41]	<0,001		
Адр-АТ в цельной крови, %	14,2 [9; 17]	36,0 [28; 44]	<0,001		
ТФ, пг/мл	626 [584; 683]	532 [502; 567]	<0,001	Плазменный гемостаз	
Фактор VII свертывания, %	192[180; 215]	97 [86; 103]	<0,001		
Фактор VIII свертывания, %	164[149; 182]	241[205; 290]	<0,001		
Фибриноген, г/л	5,6 [4,9; 6,0]	4,7 [4,2; 5,1]	0,008		
АТ-III, %	75,5 [63,1; 77,9]	94,5 [81,5; 102,3]	0,003		
p-ТМ, нг/мл	456 [410;487]	371[326;423]	0,003	Функция эндотелия	
ADAMTS-13, мкг/л	0,31 [0,19; 0,43]	0,45 [0,32; 0,54]	0,001		
ФВ, антиген, %,	52,6 [40,4; 77,3]	178 [126; 205]	<0,001		
ФВ, активность, %,	66,7 [59,7; 71,5]	98,3 [91,8; 111,7]	<0,001		
t-РА, нг/мл	2,2 [2,1; 3,0]	1,7 [1,3; 2,5]	0,002	Фибринолиз	
ТАFI, %	272,8 [238,1; 305,2]	128,5 [98,6; 151,4]	<0,001		
РАI-1, нг/мл	27,8 [22,7; 33,1]	49,1 [42,6; 56,0]	<0,001		
Соотношение t-РА/РАI	0,15 [0,1; 0,19]	0,039 [0,026; 0,043]	<0,001		
СРБ, нмоль/л	18,2 [11,3; 24,2]	11,6 [7,8; 15,7]	<0,001		Воспаление и ангиогенез
IL-1 $\beta$ , пг/мл	15,9 [7,1; 24,5]	6,2 [4,4; 8,9]	<0,001		
IL-6, пг/мл	15,5[11,7; 26,2]	7,9 [4,8; 15,6]	<0,001		
TNF- $\alpha$ , пг/мл	29,3 [17,4; 44,3]	40,4 [26,5; 55,9]	0,006		
bFGF, пг/мл	736 [635; 852]	497 [334; 595]	<0,001		
VEGF-A, пг/мл	1258 [1114;1476]	568 [433; 612]	<0,001		
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	1824 [1659; 2009]	710[665; 901]	<0,001		
20-НЕТЕ, пг/мл	396 [312; 436]	316 [269; 343]	0,009		
Уровень креатинина, мкмоль/л	139,1 [120; 152]	119,7 [98; 133]	0,001	Общие биохими- ческие показатели	
Мочевая кислота, ммоль/л	472 [409; 528]	380 [355; 423]	0,001		
Холестерин, ммоль/л	5,0 [3,9; 5,6]	6,9 [5,9; 7,7]	0,005		
Триглицериды, ммоль/л	0,96 [0,75; 1,10]	1,99 [1,90; 5,6]	<0,001		
ЛПВП, ммоль/л	1,82 [1,67; 2,08]	1,45 [1,27; 1,68]	<0,001		
ЛПНП, ммоль/л	1,77 [1,55; 1,86]	3,08 [2,88; 3,46]	<0,001		

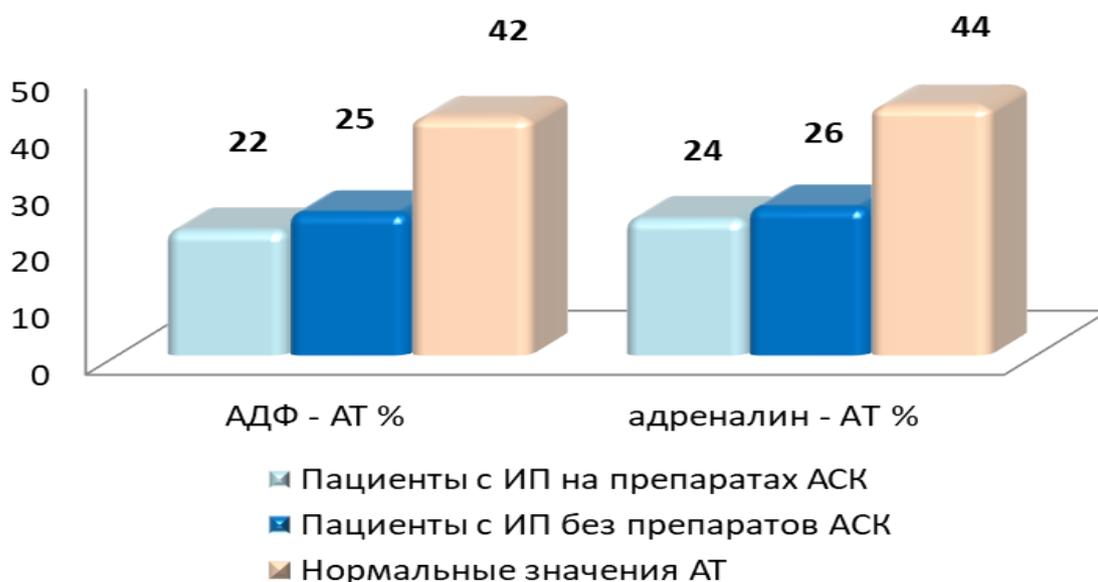
Примечание: р – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ.

## Влияние антиагрегантной терапии на лабораторные показатели у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта

С целью оптимизации и персонализации антитромботической терапии, а также для расширения представлений о возможных биологических реакциях на терапию антиагрегантными препаратами (в частности, АСК) представляло интерес сравнить лабораторные профили пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта, получавших ( $n = 32$ ) и не получавших ( $n = 35$ ) препараты АСК на догоспитальном периоде.

Известно, что ведущим механизмом действия АСК является ингибирование циклооксигеназы (СОХ), а основной «мишенью» – влияние на агрегацию тромбоцитов. В связи с этим прежде всего была проведена оценка уровня АДФ-АТ и Адр-АТ двумя методами агрегометрии: в плазме крови и в цельной крови.

В острейшем периоде инсульта отмечено значимое снижение уровня агрегации тромбоцитов относительно нормальных значений, как в подгруппе пациентов, получавших препараты АСК, так и в подгруппе, не получавших (Рисунок 4).

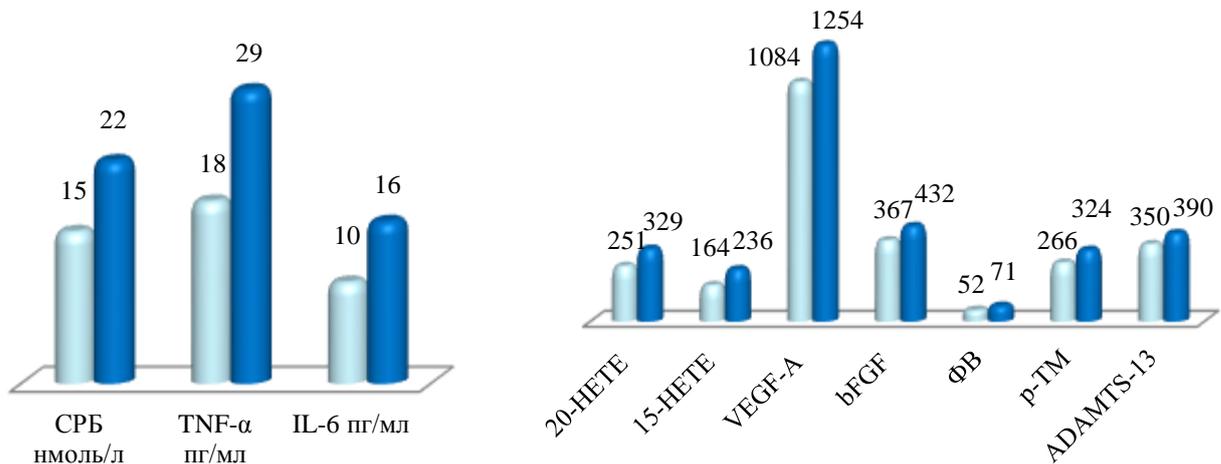


**Рисунок 4** – Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта

Эти результаты согласуются с литературными данными – снижение АДФ-АТ и Адр-АТ встречается у 82% пациентов с Rh-негативными МПЗ вследствие дефицита альфа-гранул накопления в результате постоянной активации тромбоцитов, т. е. у пациентов с ИП отсутствует «привычный» механизм действия препаратов АСК, при котором ингибирование СОХ-1 приводит к антиагрегантному эффекту.

Проведение корреляционного анализа Пирсона не показало связи уровня АДФ-АТ и Адр-АТ у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта с приемом препаратов АСК в догоспитальном периоде.

При исследовании других лабораторных показателей гемостаза, фибринолиза, функции эндотелия, ангиогенеза и воспаления у больных с ИИ и ИП, не принимавших препараты АСК, нами установлено статистически более высокое содержание СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$ , 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, VEGF-A, bFGF, ФВ, p-TM и ADAMTS-13, чем у пациентов с ИП, принимавших препараты АСК (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Лабораторные показатели в зависимости от приема АСК у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта

**Примечание:** для удобства представления результатов на одной шкале уровень ADAMTS-13 представлен в мкг/л $\times$ 1000.

### **Лабораторные показатели у пациентов с артерио-артериальной эмболией брахиоцефальных артерий и гемореологической микроокклюзией в острейшем периоде ишемического инсульта**

При сравнении лабораторных показателей у пациентов с ИИ и ИП в зависимости от размера очага поражения мозга обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с малыми очагами определена существенно более низкая аллельная нагрузка V617F в гене JAK2. В подгруппе с малыми очагами, в которой ИИ развивался по типу ГМО, выявлялось более высокое количество эритроцитов при их худшей деформируемости (Dlmax, у. е.), более высокая плотность ( $\gamma$ -dis) и скорость образования трехмерных агрегатов при более высоком t-PA. При этом количество лейкоцитов, тромбоцитов, активность фактора свертывания VIII и TAFI, уровни VEGF-A, TGF- $\beta$ 1 были статистически значимо выше в подгруппе пациентов с большими и средними очагами поражения мозга с атеротромботическим подтипом ИИ (Таблица 9).

**Таблица 9** – Значимые различия лабораторных показателей в подгруппах пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией

Показатель Md [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	ИИ (ТО-БЦА) (n = 37)	ИИ (ГМО) (n = 33)	P
Аллельная нагрузка V617F JAK2, %	58 [38; 66]	42 [34; 46]	<0,001
Количество эритроцитов, ×10 <sup>12</sup> /л	5,6 [5,3; 6,2]	6,3 [5,9; 6,8]	0,033
Количество лейкоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	12,8 [9,5; 13,8]	9,9 [8,8; 10,8]	0,021
Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	668 [611; 682]	593 [549; 617]	0,009
ТАFI, %	296,1 [243,5; 320,0]	220,1 [193,4; 284,7]	0,012
Скорость полной дезагрегации эритроцитов, γ-dis, у. е.	510 [487; 535]	575 [189; 247]	0,009
Деформируемость эритроцитов, D <sub>lmax</sub> , у. е.	0,37 [0,35; 0,40]	0,34 [0,31; 0,36]	0,011
Время образования трехмерных агрегатов, T <sub>s</sub>	14,4 [12,8; 16,6]	11,9 [9,8; 14,5]	0,026
Фактор свертывания VIII, %	168,0 [157; 184]	80 [73; 99]	0,019
t-РА, нг/мл	1,8 [1,57; 2,15]	3,3 [2,75; 3,64]	0,001
VEGF-A, пг/мл	1298,6 [1234; 1322]	1041,4 [997; 1077]	0,013
TGF-β1 пг/мл	1884 [1799; 1932]	422 [1387; 1564]	0,001
20-НЕТЕ, пг/мл	315,8 [157; 184]	396,3 [357; 421]	0,024

**Примечание:** p – уровень статистической значимости различий между подгруппами пациентов с ИИ.

### **Взаимосвязь мутации V617F в гене JAK2 с клиническими характеристиками и лабораторными биомаркерами у больных с ИИ и ИП в острейшем периоде инсульта**

У пациентов со средним и большим размером ишемического очага поражения мозга медиана аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 составила 58%, тогда как у пациентов с малым размером очага медиана составила 42%. Корреляционный анализ Пирсона показал прямую связь величины аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 с размером очага ( $r = 0,393$ ;  $p = 0,008$ ).

При анализе взаимосвязи аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 с наличием и степенью АГ, а также с атеросклерозом и степенью стеноза БЦА у пациентов ИИ на фоне ИП корреляций выявлено не было, что возможно свидетельствует об отсутствии ассоциации интенсивности основных сосудистых заболеваний с активностью миелопролиферативного процесса.

Для изучения взаимосвязи аллельной нагрузки JAK2V617F с другими лабораторными параметрами был проведен корреляционный анализ Пирсона с последующим факторным анализом.

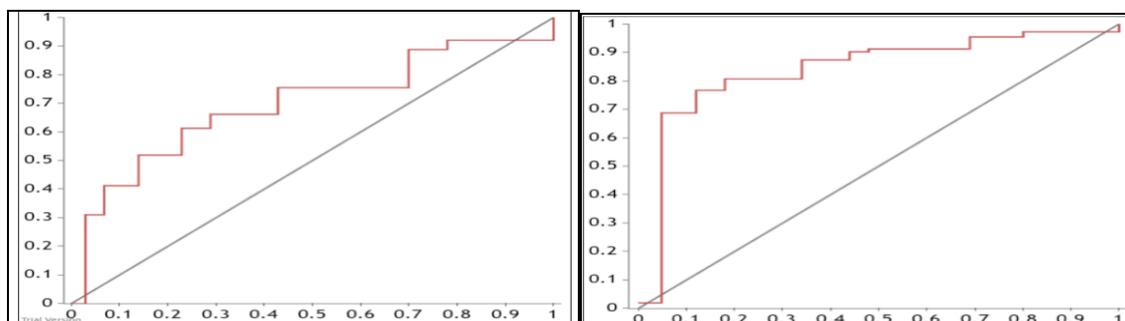
Выявлена взаимосвязь 11 лабораторных показателей с величиной аллельной нагрузки V617F в гене JAK2. Наибольшая степень влияния высокой аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 установлена со снижением деформируемости эритроцитов и увеличением активности VII фактора свертывания крови. Кроме

того, она взаимосвязана с активацией патологического ангиогенеза через VEGF-A и TGF- $\beta$ 1, дисфункцией эндотелия и с увеличением количества тромбоцитов.

**Прогностическая значимость лабораторных показателей в оценке клинического улучшения и функциональных исходов ишемического инсульта к концу острого периода у пациентов с истинной полицитемией**

С целью выявления возможной связи мутации V617F в гене JAK2 с клиническим функциональным исходом был проведен корреляционный анализ величины аллельной нагрузки с положительной динамикой тяжести инсульта по использованным шкалам оценки состояния пациентов. По шкале NIHSS подобной связи выявлено не было, однако установлены обратные корреляции величины аллельной нагрузки с хорошим функциональным исходом по индексу Бартель и по шкале Рэнкина. Анализ характеристических кривых выявил пороговые величины аллельной нагрузки по отсутствию положительной динамики по индексу Бартель – 51% (чувствительность 68,8%, специфичность 78%) и по шкале Рэнкина – 46% (чувствительность 74,5%, специфичность 82%) (Рисунок 6).

Площадь под характеристической кривой для индекса Бартель составила  $0,705 \pm 0,057$  (95% ДИ = 0,661–0,798;  $p = 0,004$ ), для шкалы Рэнкина -  $0,737 \pm 0,063$  (95% ДИ = 0,673–0,852;  $p = 0,001$ ). Отношение шансов неблагоприятного функционального исхода к концу острого периода по индексу Бартель при величине аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 более 51% составило 7,15 (95% ДИ = 2,5–12,4). Отношение шансов неблагоприятного функционального исхода к концу острого периода по шкале Рэнкина при величине аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 более 46% составило 8,38 (95% ДИ = 3,9–16,5).



**а** **б**  
**Рисунок 6** – ROC-кривые величины аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 в прогнозе функционального исхода ишемического инсульта к концу острого периода а) по шкале Рэнкина и б) по индексу Бартель.

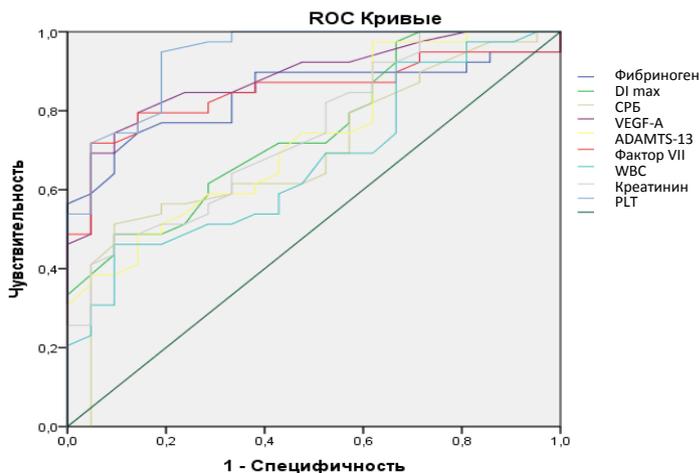
Были сформированы предиктивные панели наиболее значимых лабораторных показателей функционального исхода инсульта к концу острого периода по шкале NIHSS, по индексу Бартель и шкале mRs с расчетом пороговых уровней. В итоге был сформирован объединенный паттерн из 9 лабораторных показателей для прогноза функционального восстановления к концу острого периода ИИ (Таблица 10).

**Таблица 10** – Корреляционные связи лабораторных показателей с функциональным восстановлением у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода инсульта

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Уровень фибриногена, г/л	-0,396*
Деформируемость эритроцитов, DImax, у. е.	0,372**
СРБ, нмоль/л	-0,344**
VEGF-A, пг/мл	-0,328**
ADAMTS-13, мкг/л	-0,317**
Фактор VII свертывания, %	-0,310**
АТ-III, %	-0,282*
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	-0,249*
Уровень креатинина, мкмоль/л	-0,256*
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	-0,396*

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень статистической значимости  $p < 0,01$ .

Прогностическая ценность использования данных лабораторных параметров для оценки восстановления по неврологическим шкалам оценивалась с помощью ROC-анализа (Рисунок 7).



**Рисунок 7** – ROC-кривые лабораторных показателей в оценке вероятности хорошего восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам

Характеристики области под кривой для уровней фибриногена, деформируемости эритроцитов, уровней СРБ, лейкоцитов, креатинина, тромбоцитов, VEGF-A, ADAMTS-13, активности VII фактора свертывания (Таблица 11).

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей для оценки восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 12).

**Таблица 11** – Характеристики области под ROC-кривой вышеуказанных лабораторных показателей

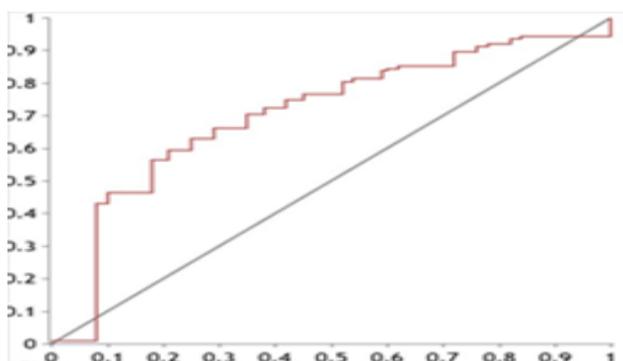
Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Уровень фибриногена, г/л	0,765	0,063	0,001	0,686	0,897
Деформируемость эритроцитов, D <sub>lmax</sub> , у. е.	0,715	0,051	0,004	0,629	0,807
СРБ, нмоль/л	0,682	0,064	0,011	0,636	0,778
VEGF-A, пг/мл	0,654	0,052	0,016	0,551	0,733
ADAMTS-13, мкг/л	0,633	0,055	0,009	0,587	0,865
Фактор VII свертывания, %	0,755	0,067	0,011	0,655	0,794
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	0,691	0,051	0,013	0,598	0,783
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,723	0,068	0,009	0,615	0,897
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	0,686	0,072	0,008	0,596	0,851

**Таблица 12** – Пороговые значения лабораторных показателей оценки восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Концентрация фибриногена, г/л	4,9	82%	74%
Деформируемость эритроцитов, D <sub>lmax</sub> , у. е.	0,37	76%	80%
СРБ, нмоль/л	16,4	72%	66%
VEGF-A, пг/мл	1120	83%	65%
ADAMTS-13, мкг/л	0,39	75%	69%
Фактор свертывания VII, %	171	85%	61%
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	11,6	75%	65%
Уровень креатинина мкмоль/л	121	73%	69%
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	564	70%	61%

Значимость и адекватность предиктивной модели объединенного лабораторного показателя в отношении диагностики восстановления по неврологическим шкалам к концу острого периода оценивали посредством ROC-анализа и определили чувствительность 86% и специфичность 85% при вышеуказанных пороговых уровнях показателей (Рисунок 8).

Отношение шансов хорошего восстановления по неврологическим шкалам к концу острого периода ИИ для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 7,4 раза (95% ДИ = 4,6–8,7).

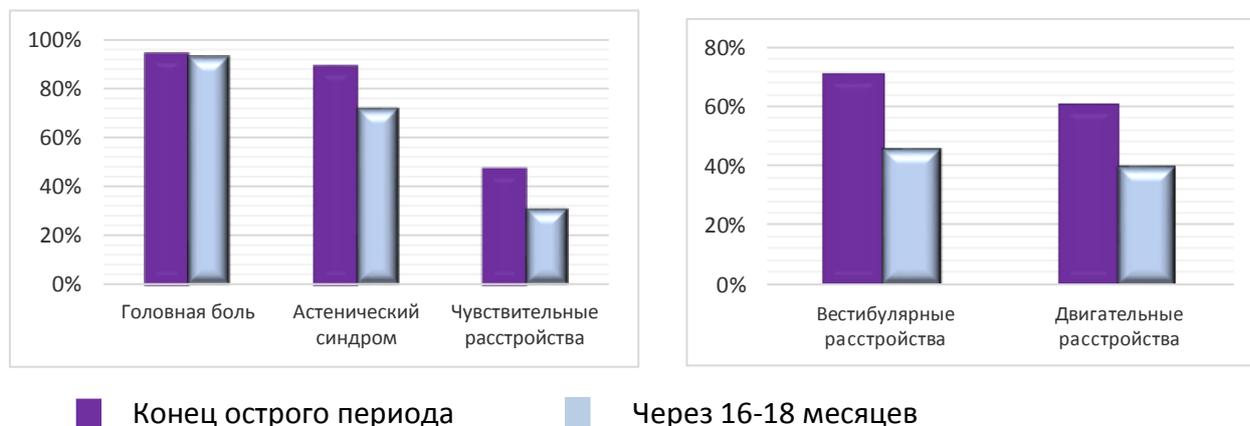


**Рисунок 8** – ROC-кривая объединенной лабораторной панели в оценке вероятности хорошего восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам

**Оценка неврологического статуса, тромбгеморрагических осложнений, когнитивных нарушений и анализ значимости лабораторных биомаркеров в прогнозе функциональных исходов ишемического инсульта и тромбгеморрагических осложнений при повторном обследовании**

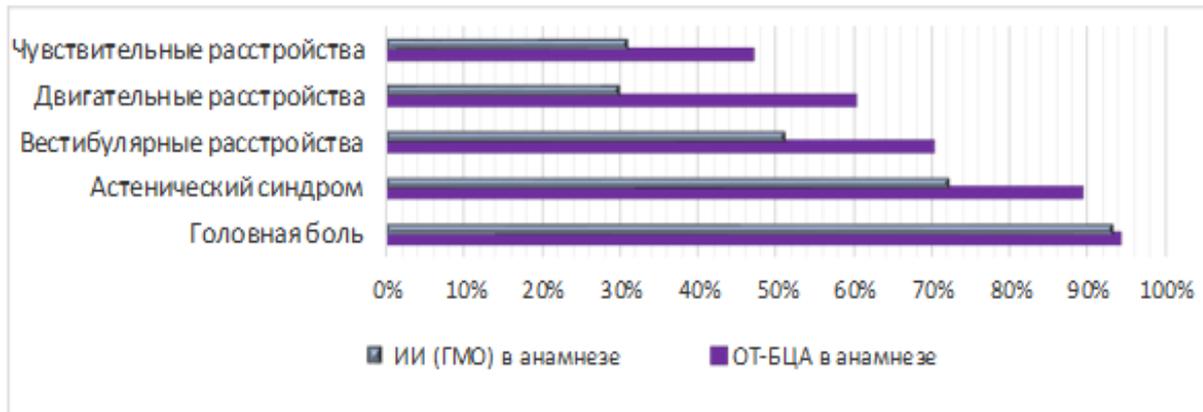
Повторное клиничко-лабораторное обследование пациентов с ИП как с ИИ в анамнезе, так и в группе с ИП, проводилось через 16–18 месяцев, медиана составила 17,3 (95% ДИ = 16,4–18,3) месяца. Весь период наблюдения пациенты принимали специфическую циторедуктивную терапию (препараты гидроксимочевины или интерфероны) в комбинации с антитромботической терапией (АСК). Эритроцитоз проводился у всех пациентов с ИП и ИИ в анамнезе и без него, с частотой от 2 до 6 процедур в год.

При анализе динамики неврологических нарушений от конца острого периода ИИ до повторного обследования через 1,5 года было выявлено, что у пациентов с ИП частота двигательных и вестибулярных расстройств снизилась на 20% и 25% соответственно; при этом анализ субъективной неврологической симптоматики показал практически отсутствие снижения частоты головной боли и незначительное уменьшение астенического синдрома при положительной динамике чувствительных нарушений (Рисунок 9).



**Рисунок 9** – Динамика восстановления неврологического дефицита у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе при повторном обследовании

При оценке неврологического дефицита в зависимости от подтипа ИИ в анамнезе прослеживается достаточно четкая взаимосвязь степени регресса симптоматики и подтипа ИИ. Так, у пациентов, перенесших ИИ по типу ГМО, отмечено более благоприятное восстановление неврологического дефицита по сравнению с пациентами, у которых ИИ развивался на фоне тромбоза БЦА (Рисунок 10).



**Рисунок 10** – Восстановление неврологического дефицита у пациентов с истинной полицитемией и разными подтипами инсульта в анамнезе (оценка в динамике через 16–18 месяцев)

Функциональное восстановление через 16–18 месяцев после развития ИИ согласно модифицированной шкале Рэнкина (mRS) было хорошим (0–1 балл) – у 18 (27%) пациентов, удовлетворительным (2–3 балла) – у 26 (38%) пациентов и плохим (4–5 баллов) – у 24 (35%). Сравнение пациентов с ИИ с и без ИП по шкале mRS показало более неблагоприятный функциональный исход у пациентов с ИИ и ИП не только к концу острого, но и в отдаленном периоде – через 16–18 месяцев (Рисунок 11).

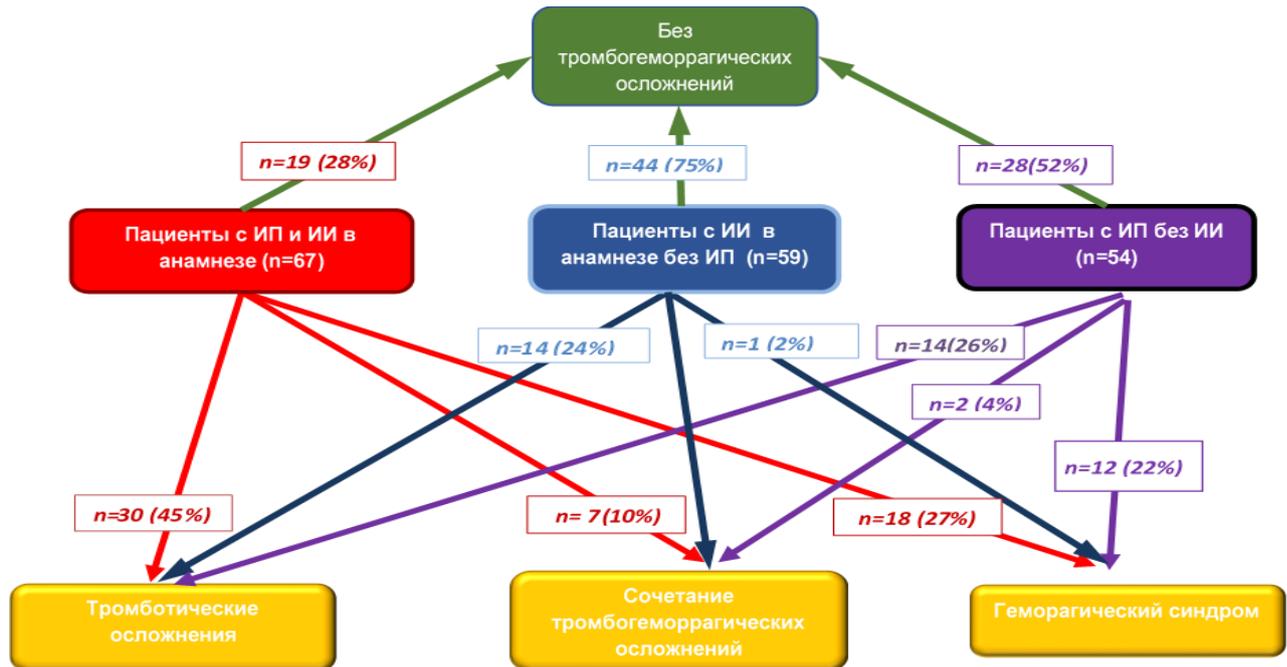


**Рисунок 11** – Функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкина у обследованных пациентов к концу острого и в отдаленном периодах

При оценке когнитивных нарушений по шкале MoCA при повторном осмотре через 1,5 года после ИИ медиана балла составила 23,8 [21,5; 26,4] (к концу острого периода была 20,3). Кроме того, повторный осмотр в отсроченном восстановительном периоде выявил следующее: у 22 (32%) отсутствовали

когнитивные расстройства, умеренные когнитивные расстройства определялись у 36 (53%), выраженные когнитивные расстройства – у 10 (25%). Улучшение или отсутствие изменений в когнитивном статусе было выявлено у 53 (78%) пациентов, ухудшение – у 15 (22%).

При повторном клиническом обследовании пациентов (через 16–18 месяцев) была проведена оценка частоты встречаемости и видов тромбогеморрагических осложнений, произошедших за период наблюдения как в основной группе пациентов с последствиями ИИ, так и в группах сравнения (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Тромбогеморрагические осложнения, произошедшие в течение 1,5 лет у обследованных пациентов

У 1 пациента из группы ИИ с ИП развился церебральный венозный тромбоз, и он был исключен из исследования.

Выявлено, что у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе тромботические осложнения произошли у 30 (45%) пациентов, из них у 16 (24%) в виде повторных НМК, а у 14 (21%) пациентов в виде тромбоза вен нижних конечностей. Медиана развития тромботических осложнений после ИИ составила 11 (95% ДИ = 9,5–14,0) месяцев. Геморрагический синдром у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе зарегистрирован в 18 (28%) случаях, и если у 17 (27%) пациентов он проявлялся в виде носовых, десневых, подкожных и геморроидальных кровотечений, то у 2 (3%) пациентов зарегистрированы кровотечения ЖКТ. Медиана развития геморрагического синдрома после острого «сосудистого события» составила 7 (95% ДИ = 5–9) месяцев.

В группе пациентов с ИП без ИИ в течение 1,5 лет у 14 (26%) пациентов произошли тромботические осложнения, у 2 (4%) пациентов в виде НМК, а у 12

(22%) – тромбоза вен нижних конечностей. Геморрагический синдром в виде носовых, десневых и геморроидальных кровотечений зарегистрирован у 11 (20%) больных и кровотечения ЖКТ – у 1 (2%) больного из этой группы. Сочетанные тромбогеморрагические осложнения наблюдались у 7 (10%) больных в группе с ИП и ИИ в анамнезе и у 2 (4%) пациентов с ИП, причем у всех этих пациентов тромботические осложнения были в виде НМК.

При разделении пациентов по подтипам ИИ в анамнезе выявлено, что у пациентов с ТО-БЦА повторный тромбоз БЦА случился у 16 (45%) пациентов, в сочетании с геморрагическим синдромом – у 5 (14%) больных. НМК происходили в том же бассейне, что и первый инсульт у 13 больных, либо в бассейне противоположной одноименной артерии в случае двухстороннего поражения у 3 больных. В группе с ИИ по типу ГМО в анамнезе тромботические осложнения у 7 (21%) пациентов наблюдались в виде тромбоза вен нижних конечностей и сочетались с геморрагическим синдромом в 2 (4%) случаев. Геморрагический синдром выявлен у 10 (30%) пациентов в этой подгруппе.

Анализ связи аллельной нагрузки V617F в гене JAK2, определенной в конце острого периода ИИ, с функциональными исходами, когнитивными нарушениями и тромбогеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде показал обратную корреляцию величины аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 с восстановлением по шкале Рэнкина и прямую с возникновением тромботических осложнений в виде развития повторных НМК.

Отношение шансов для прогноза функционального исхода в отдаленном периоде от уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F в острейшем периоде с пороговым значением 47% составило 2,9 раза (95% ДИ = 2,0–3,3), а для прогноза повторных ишемических НМК с пороговым уровнем 41% – 2,6 раза (95% ДИ = 2,0–2,9).

#### **Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилических состояний**

У пациентов с ИИ и ИП частота встречаемости полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла составляет 97% случаев, при этом у 75% пациентов выявлены сочетания полиморфизмов в 2 и более генах, а в 15% случаев – сочетание полиморфизмов в 4 и более генах. Однако частота встречаемости изучаемых полиморфизмов статистически значимо не отличалась от таковых как в группе пациентов с ИИ без ИП, так и в группе с ИП без острых ишемических НМК.

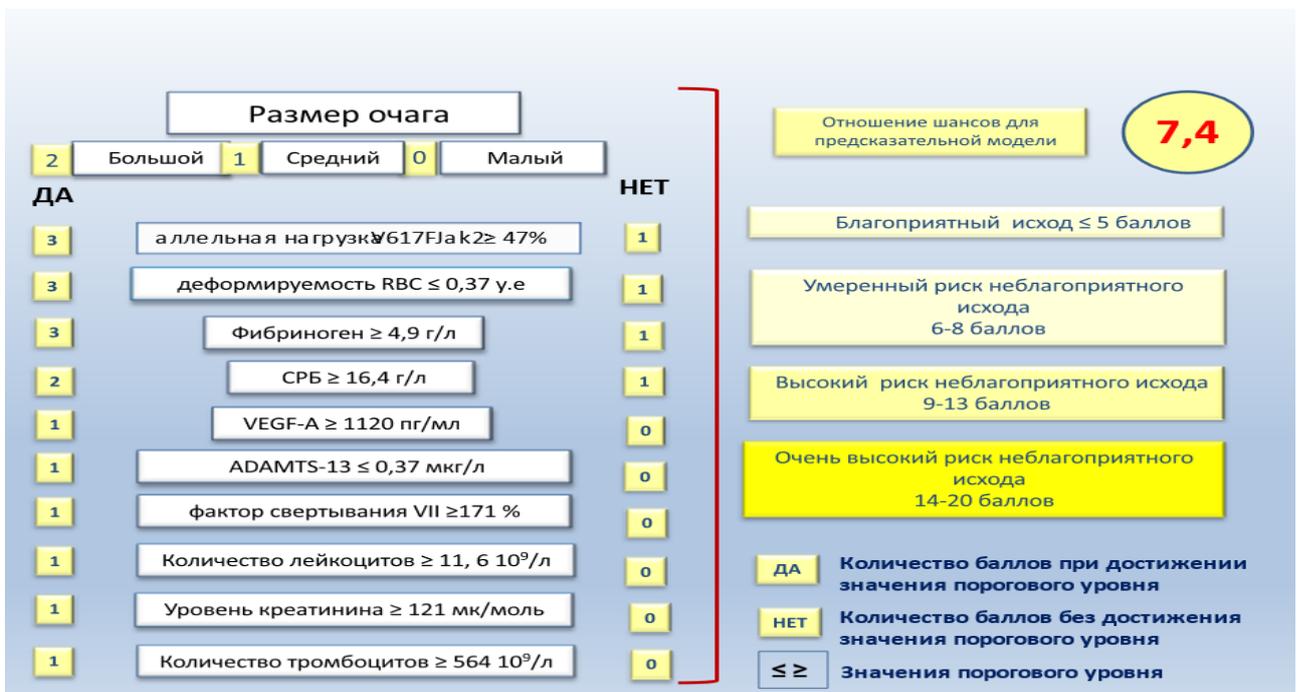
Исследование корреляционных связей полиморфизмов в генах системы гемостаза: протромбина, факторов свертывания 5 и 7, активированного фактора свертывания 13, фибриногена бета, ингибитора активатора плазминогена, интегрин альфа, тромбоцитарного рецептора фибриногена и фолатного цикла – метилен-тетрагидрофолат-редуктазы 677 и 1298, метионин-синтазы, метионин-синтазы-редуктазы с клиническими характеристиками, тромбогеморрагическими осложнениями и лабораторными показателями во всех группах пациентов показало отсутствие значимых характерных взаимосвязей только для пациентов с ИИ на фоне ИП. При этом прослеживаются общие закономерности и связь

наличия изучаемых полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла с тромботическими осложнениями во всех исследуемых группах пациентов, что согласуется с литературными данными по ассоциации полиморфизмов этих генов с тромбозами различной локализации. Статистически значимой связи уровня аллельной нагрузки V617F гена JAK2 с частотой встречаемости полиморфизмов в изучаемых генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ и ИП выявлено не было.

### Шкалы оценки функциональных исходов, тромботических и геморагических осложнений и алгоритм формирования групп риска

Функциональное состояние и тромбогеморагические осложнения у пациентов, перенесших инсульт – чрезвычайно важный и долговременный проект здравоохранения. Поиск лабораторных тестов прогноза функциональных исходов ИИ и риска тромбогеморагических осложнений у пациентов с ИП на основании статистического анализа позволил сформировать паттерны лабораторных показателей с рассчитанными пороговыми уровнями, далее из которых с учетом размера очагового поражения мозга были разработаны балльные шкалы оценки.

Прежде всего в баллах оценивается размер очага поражения мозга. Все лабораторные показатели расположены по мере «вносимого» вклада в предсказательную модель. Если пороговый уровень значения показателя достигнут, то баллы считаются по левой колонке с названием «ДА», если пороговый уровень показателя не достигнут, то баллы считаются по правой колонке с названием «НЕТ». Баллы суммируются. В шкалах выделены 3 градации риска: умеренный риск плохого восстановления; высокий риск; очень высокий риск (Рисунки 13–15).



**Рисунок 13** – Шкала оценки функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода



**Рисунок 14** – Шкала оценки развития геморрагических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией в отдаленном периоде



**Рисунок 15** – Шкала оценки развития тромботических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией в отдаленном периоде

На основании оценки по шкалам был сформирован алгоритм формирования групп риска (Рисунок 16). По этому алгоритму при оценке пациента с ИИ и ИП -по шкале функционального исхода от 9 до 20 баллов возникает риск неблагоприятного функционального восстановления к концу острого периода, -по шкале тромботических осложнений от 7 до 16 баллов – риск тромботических осложнений в отдаленном периоде и - от 7 до 14 баллов – риск геморрагических осложнений.

При высоком и очень высоком риске возникновения осложнений одновременно по двум шкалам следует предполагать высокий риск развития сочетанных тромбогеморрагических осложнений.



**Рисунок 16** – Алгоритм формирования групп риска неблагоприятных функциональных исходов ишемического инсульта и тромбогеморрагических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактике различных форм цереброваскулярной патологии имеет важное медицинское и социально-экономическое звучание.

Несомненна высокая значимость как раннего выявления основных проявлений сосудистой патологии головного мозга у больных с истинной полицитемией, так и своевременной диагностики и прогнозирования тромбогеморрагических осложнений при развитии острых нарушений мозгового кровообращения у этой категории пациентов.

Комплексное исследование развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах с использованием интегративного подхода показало, что данная коморбидная патология развивается на фоне умеренно выраженных артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. При этом ведущими патогенетическими механизмами развития острых ишемических НМК на фоне ИП являются атеротромботический подтип (по типу артерио-артериальной эмболии) и подтип гемореологической микроокклюзии. ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, возможно рассматривать как модель патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии.

Описаны клинико-лабораторные профили пациентов с ИП в разные периоды инсульта. Изучена и проанализирована взаимосвязь реологических характеристик эритроцитов и их морфофункциональных нарушений с реализацией цереброваскулярного эпизода. У пациентов с ИП установлено влияние препаратов ацетисалициловой кислоты на показатели активности патологического ангиогенеза.

Представлены и охарактеризованы паттерны клинико-лабораторных показателей для оценки функционального восстановления в остром периоде и для формирования групп риска развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периоде.

Определена значимость высокой аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 как фактора прогноза функционального восстановления и развития тромботических осложнений в разные периоды ишемического инсульта у лиц с истинной полицитемией.

Результаты работы позволяют расширить представления о патогенетических механизмах развития и особенностях клинического течения ИИ у пациентов с ИП. Вопрос идентификации клинико-лабораторных факторов прогноза тромбогеморрагических осложнений требует дальнейшего комплексного изучения с использованием накопленных знаний в разных областях медицины и современных технологий. Сотрудничество между специалистами в области неврологии, гематологии и лабораторной диагностики может значительно повысить возможности проведения адекватной диагностики и патогенетической профилактики различных проявлений сосудистой патологии мозга при истинной полицитемии.

## ВЫВОДЫ

1. Ишемический инсульт при ИП преимущественно развивается на фоне умеренно выраженных артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. СД 2 типа и курение встречаются в 3 раза реже, чем в группе пациентов без ИП, а такой фактор риска развития сосудистых заболеваний мозга как дислипидемия нехарактерен для этой категории пациентов.
2. Ведущими патогенетическими механизмами развития ИИ у пациентов с ИП являются: а) атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) с формированием преимущественно средних и больших очагов поражения мозга; б)

по типу гемореологической микроокклюзии с формированием малых очагов ишемии мозга. Более благоприятное течение, степень регресса симптоматики и восстановление неврологического дефицита характерны для пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии.

3. Функциональное восстановление пациентов с ИИ на фоне ИП происходит значительно сложнее, чем у пациентов без ИП и зависит от подтипа инсульта и от развития тромбгеморрагических осложнений, которые возникают в 70% случаев. Для геморрагических осложнений характерен более ранний период развития после острого «сосудистого события» - 7 месяцев (95% ДИ = 5,5–8,0) по сравнению с возникновением тромботических осложнений – 11 месяцев (95% ДИ = 9,5–14,0).

4. Величина аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* более 47% является маркером вероятности неблагоприятного функционального восстановления к концу острого периода инсульта и в 2,9 раз увеличивает риск тромботических осложнений в виде повторных ишемических инсультов в отдаленном периоде.

5. Развитие ИИ у пациентов с ИП ассоциируется с характерным профилем лабораторных показателей в острейшем периоде: прогрессивным увеличением количества всех клеток крови в сочетании с выраженными нарушениями морфофункциональных свойств (значительным снижением деформируемости и увеличением прочности образующихся агрегатов эритроцитов при истощении и несостоятельности функций тромбоцитов); активацией плазменного звена гемостаза с повышением тканевого фактора, уровня фибриногена, выраженного увеличения активности фактора свертывания VII при умеренной активности фактора VIII; депрессией фибринолиза со значительным увеличением активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI); дисфункцией эндотелия, с одной стороны, со значительным увеличением растворимого тромбомодулина при снижении ADAMTS-13, с другой, с истощением количества и активности фактора Виллебранда; активацией патологического ангиогенеза и маркеров воспаления; более высоким уровнем креатинина и мочевой кислоты.

6. Разработанные клинико-лабораторные паттерны обследования пациентов с ИИ на фоне ИП в острейшем периоде инсульта позволяют по бальной шкале с высокой точностью сформировать группы риска плохого функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений.

7. Проведенное молекулярно-генетическое исследование не обнаружило специфических для ИИ на фоне ИП изменений частоты встречаемости и особенностей взаимосвязи с клиническими характеристиками и лабораторными показателями полиморфизмов в 12 генах гемостаза и фолатного цикла и их ассоциации с величиной аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2*.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ведение пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ИП в разные периоды инсульта должно осуществляться при

взаимодействии неврологов и гематологов и периодическом лабораторном контроле уровня аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2*.

2. С целью прогноза функционального восстановления к концу острого периода и оценки возможности развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периоде при обследовании пациентов с ИИ, развившемся на фоне ИП, рекомендуется проводить оценку по шкалам формирования групп риска в максимально ранние сроки заболевания с определением следующих лабораторных показателей: количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, деформируемости эритроцитов, концентрации фибриногена, уровня СРБ, креатинина, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), активности факторов VII и VIII свертывания, тканевого активатора (t-PA) и ингибитора активатора (PAI-1) плазминогена с расчетом их соотношения, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ); растворимого тромбомодулина, ADAMTS-13, а также количества и активности фактора Виллебранда.

3. Рекомендуется проведение неврологического, инструментального и расширенного лабораторного обследования (включающего определение реологических характеристик эритроцитов и тромбоцитов, количества и/или активности фактора Виллебранда, соотношения t-PA/PAI-1, факторов VII и VIII свертывания) у пациентов с ИП (в том числе при отсутствии выраженных артериальной гипертензии, атеросклероза и кардиальной патологии) на предмет формирования групп риска развития НМК и тромботических осложнений с проведением персонализированного подбора антитромботической терапии.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танашян, М.М. Ишемический инсульт у пациента молодого возраста на фоне нарушения реологических свойств крови / М.М. Танашян, Н.Г. Омельченко, О.В. Лагода, Д.Ю. Бархатов, Р.Н. Коновалов, А.О. Чечеткин, М.В. Костырева, **А.А. Шабалина** // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – № 4. – С. 31–36.
2. Khamidova, Z.M. Hemorheological parameters and gene polymorphisms in patients with cerebral atherosclerosis receiving antiplatelet therapy / Z.M. Khamidova, **A.A. Shabalina**, M.V. Kostyрева et al. // Cerebrovasc Dis. – 2013. – Vol. 35, Suppl 3. – P. 1–2.
3. Raskurazhev, A.A. Genetic markers of aspirin-sensitivity in patients with cerebrovascular disease / A.A. Raskurazhev, Z.M. Khamidova, **A.A. Shabalina**, M.V. Kostyрева, N.Y. Abramychева, S.N. Ilaryoshkin, M.M. Tanashyan, Z.A. Suslina // Cerebrovasc Dis. – 2014. – V. 37, Suppl 1. – С. p.
4. Танашян, М.М. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, **А.А. Шабалина**, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 41–45.
5. Кузнецова, П.И. Состояние функции эндотелия у больных с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях /

- П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, А.О. Чечеткин, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, **А.А. Шабалина** // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 95.
6. Кузнецова, П.И. Состояние функции эндотелия у больных с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, А.О. Чечеткин, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, **А.А. Шабалина** // Ультразвуковая и функциональная диагностика (приложение). Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва. – 2015. – Т. 2. – С. 95.
  7. Kuznetsova, P.I. Cerebrovascular pathology in patients with myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, **A.A. Shabalina**, A.O. Chechetkin, M.V. Krotenkova // Cerebrovasc Dis. – 2015. – Vol. 39, Suppl 2. – P. 203.
  8. Kuznetsova, P.I. Cerebrovascular pathology in patients with myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, **A.A. Shabalina**, A.O. Chechetkin, M.V. Krotenkova // Cerebrovasc Dis. – 2015. – P. 203.
  9. Кузнецова, П.И. Сосудистая патология головного мозга при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, Р.Б. Медведев, А.Л. Меликян, **А.А. Шабалина**, О.В. Лагода, А.О. Чечеткин // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. Радиология. – 2016. – Т. 6. – С. 247.
  10. Кузнецова, П.И. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, **А.А. Шабалина**, О.В. Лагода, А.О. Чечеткин, Р.Б. Медведев, М.М. Танащян // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 20.
  11. Рябинкина, Ю.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом / Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танащян, **А.А. Шабалина**, М.В. Костырева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 6–12.
  12. Танащян, М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева, **А.А. Шабалина**, О.В. Лагода, А.Л. Меликян // **Гематология и трансфузиология**. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 46–50.
  13. Шабалина, А.А. Гемореология, гемостаз и антитромботическая терапия при ишемическом инсульте / **А.А. Шабалина** // Физиология кровообращения: VI Всероссийская с международным участием школа-конференция. – МАКС Пресс Москва, 2016. – С. 179–180.
  14. Kuznetsova, P.I. Acute and chronic cerebral vascular events in the setting of myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda,

- A.A. Shabalina**, I.N. Subortseva, A.O. Chechetkin, R.B. Medvedev, A.L. Melikyan // *Cerebrovasc Dis.* – 2016. – Vol. 41. – P. 13.
15. Tanashyan, M. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: The potential for early diagnosis and individual risk prognosis / M. Tanashyan, A. Raskurazhev, **A. Shabalina**, O. Lagoda, E. Gnedovskaya, M. Piradov // *Human Physiology.* – 2016. – V. 42, № 8. – P. 80–86.
  16. Tanashyan, M.M. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, **A.A. Shabalina**, A.A. Raskurazhev, O.V. Lagoda, I.N. Subortseva, A.L. Melikyan // ***Cerebrovasc Dis. Ex.*** – 2016. – V. 6, № 3. – P. 66–70.
  17. Добрынина, Л.А. Показатели гемостаза, воспаления и гомоцистеин при ишемическом инсульте в молодом возрасте / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, **А.А. Шабалина**, М.В. Костырева, М.Э. Гафарова, К.В. Шамтиева // ***Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.*** – 2017. – Т. 117, № 12–2. – С. 25–33.
  18. Танащян, М.М. Зависимость агрегационных характеристик тромбоцитов и фармакокинетики ацетилсалициловой и салициловой кислот у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танащян, Л.Р. Спавронская, **А.А. Шабалина**, Д.А. Абаймов, А.А. Раскуражев // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2017. – Т. 80, № 9. – С. 48–51.
  19. Танащян, М.М. Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, **А.А. Шабалина**, А.А. Раскуражев // ***Анналы клинической и экспериментальной неврологии.*** – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 23–28.
  20. Kuznetsova, P.I. Thrombotic complications in the setting of ph-negative myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev, R.B. Medvedev, O.V. Lagoda, **A.A. Shabalina**, M.M. Tanashyan // *Cerebrovasc Dis.* – 2017. – P. 19.
  21. Kuznetsova, P.I. Ischemic stroke in the setting of Ph-negative myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev, R.B. Medvedev, O.V. Lagoda, **A.A. Shabalina**, M.M. Tanashyan // *Cerebrovasc Dis.* – 2017. – P. 19.
  22. Ryabinkina, Yu.V. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients // Yu.V. Ryabinkina, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, **A.A. Shabalina**, M.V. Kostyрева // ***Human Physiology.*** – 2017. – V. 9, № 8. – С. 847–854.
  23. Tanashyan, M. Progression of cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 / M. Tanashyan, R. Medvedev, K. Antonova, **A. Shabalina**, O. Lagoda, T. Romantsova // *Cerebrovasc Dis.* – 2017. – V. 43, Suppl 1. – P. 100.
  24. Танащян, М.М. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, **А.А. Шабалина**, А.Л. Меликян // ***Тромбоз, гемостаз и реология.*** – 2018. – № 2. – С. 41–46.

25. Танащян, М.М. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танащян, К.В. Антонова, **А.А. Шабалина**, О.В. Лагода, Т.И. Романцова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 4. – С. 16–23.
26. Танащян, М.М. Цереброваскулярные заболевания: гемостаз и биомаркеры / М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, **А.А. Шабалина**, Е.В. Ройтман // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2018. – № 3. – С. 41–46.
27. Танащян, М.М. Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль / М.М. Танащян, О.В. Лагода, А.Н. Евдокименко, **А.А. Шабалина**, А.А. Раскуражев // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 23–29.
28. Roitman, E. Thrombogenic dominants in chronic cerebrovascular diseases patients comorbid with myeloproliferative neoplasms / E. Roitman, **A. Shabalina**, M. Tanashyan, I. Kolesnikova // The Book Of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. – 2018. – P. 228.
29. Tanashyan, M.M. Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders / М.М. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, **A.A. Shabalina**, А.А. Raskurazhev // **Human Physiology**. – 2018. – V. 44, № 8. – P. 896–900.
30. Абаимов, Д.А. Применение метода газовой хроматомасс-спектрометрии для анализа содержания салицилатов в плазме крови больных цереброваскулярными заболеваниями, принимающих аспирин в качестве антиагрегантной терапии / Д.А. Абаимов, Л.Р. Спавронская, **А.А. Шабалина**, М.М. Танащян, А.К. Сариев // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 52–57.
31. Танащян, М.М. Изменения вещества головного мозга при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, А.Л. Меликян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, **А.А. Шабалина**, Р.Н. Коновалов // **Терапевтический архив**. – 2019. – Т. 91, № 7. – С. 29–34.
32. Шабалина, А.А. Антиангиогенные эффекты препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с истинной полицитемией / **А.А. Шабалина**, М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, З.М. Хамидова, Е.В. Ройтман // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2019. – № 3. – С. 45– 52.
33. Шабалина, А.А. Сравнение двух методов лабораторной оценки агрегации тромбоцитов и резистентности к антиагрегантной терапии / **А.А. Шабалина**, Е.В. Ройтман, М.М. Танащян // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2019. – № 3. – С. 64–71.
34. Dobrynina, L.A. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, **A.A. Shabalina**, M.R. Zabitova, E.I. Kremneva, Z.S. Gadzhieva, M.V. Krotenkova, E.V. Gnedovskaya, L.A. Kalashnikova, A.B. Berdalin // Brain Sciences. – 2019. – V. 9, № 10. – P. 266.
35. Roitman, E. The antiangiogenic effect of acetylsalicylic acid in patients with polycythemia vera // E. Roitman, **A. Shabalina**, M. Tanashyan, P. Kuznetsova, Z.

- Hamidova // European Congress on Thrombosis and Haemostasis, Abstract book. – 2019. – P. 275.
36. Roitman, E. Fibrinolysis shutdown and extending an applicability of the concept / E. Roitman, **A. Shabalina**, M. Tanashyan, A. Momot, S. Roumiantsev // 26th International Congress on Thrombosis. Athens, June 19–22, 2019. – P. P0029
37. Кузнецова, П.И. Способ определения степени риска развития цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, А.Л. Меликян, М.М. Танашян, **А.А. Шабалина** // Патент на изобретение №2727005, 17 июля 2020.
38. Ройтман, Е.В. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии / Е.В. Ройтман, **А.А. Шабалина**, М.М. Танашян // **Атеротромбоз**. – 2020. – № 2. – С. 105–114.
39. Танашян, М.М. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М.М. Танашян, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев, О.В. Лагода, **А.А. Шабалина**, Т.И. Романцова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – V. 14, № 1. – P. 17–24.
40. Танашян, М.М. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии / М.М. Танашян, **А.А. Шабалина**, Е.В. Ройтман, Т.В. Вавилова, П.И. Кузнецова // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2020. – № 4. – С. 49–55.
41. Dobrynina, L.A. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage / L.A. Dobrynina, M.R. Zabitova, **A.A. Shabalina**, E.I. Kremneva, B.M. Akhmetzyanov, Z.S. Gadzhieva, A.B. Berdalin, L.A. Kalashnikova, E.V. Gnedovskaya, M.V. Krotenkova // *Diagnostics*. – 2020. – V. 10, № 6. – P. 354

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АС	– атеросклероз
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АС-БЦА	– атеросклероз брахиоцефальных артерий головы
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТ	– агрегация тромбоцитов
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГМО	– гемореологическая микрооклюзия
ГИБВ	– гиперинтенсивность белого вещества
ДС	– дуплексное сканирование
ИИ	– ишемический инсульт
ИП	– истинная полицитемия
ИХЛ	– иммунохемилюминисценция
КИМ	– комплекс интима-медиа
МПЗ	– миелопролиферативное заболевание
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМК	– нарушение мозгового кровообращения
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА	– общая сонная артерия
ПМФ	– первичный миелофиброз
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
pTM	– растворимый тромбомодулин
СД-2	– сахарный диабет 2-го типа
ТО-БЦА	– тромботическая окклюзия БЦА
ФВ	– фактор фон Виллебранда
ФГ	– фибриноген
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЦМА	– церебральная микроангиопатия
ЭТ	– эссенциальная тромбоцитемия
ADAMTS-13	– металлопротеиназа (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 Motif)
IL	– интерлейкин
MoCa	– шкала Montreal Cognitive Assessment
mRS	– модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS	– шкала инсульта Национального института здоровья
t-PA	– тканевой активатор плазминогена