

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ШАБАЛИНА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН,

М.М. Танашян;

доктор медицинских наук, профессор

Т.В. Вавилова

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы	16
1.1. Нарушения мозгового кровообращения. Гетерогенность ишемического инсульта.....	16
1.2. Истинная полицитемия. Патогенез тромботических и геморрагических осложнений при истинной полицитемии.	22
1.3. Современные представления о биомаркерах в неврологии	29
1.4 Биомаркеры нарушений кровь-сосудистая стенка при цереброваскулярных заболеваниях. Лабораторная диагностика осложнений и прогрессирования цереброваскулярной патологии	36
1.5. Биомаркеры, лабораторные показатели и молекулярно-генетические аспекты тромботических и геморрагических состояний при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях	47
Глава 2. Материалы и методы исследования	51
2.1. Объем и методы исследования	51
2.2. Общая характеристика пациентов.....	52
2.3. Клиническое обследование	55
2.4. Инструментальные методы исследования.....	57
2.5. Лабораторные методы исследования	59
2.6. Статистическая обработка полученных результатов	75
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	78
3.1. Основные демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта.....	78
3.2. Характеристика и симптомокомплекс фонового заболевания у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта.....	82
3.3. Клинические характеристики и результаты инструментальных исследований у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта.....	85
3.4. Паттерны лабораторных показателей у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде	96
3.4.1. Лабораторные профили у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде	96

3.4.2. Влияние антиагрегантной терапии на лабораторные показатели у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде	104
3.4.3. Лабораторные показатели у пациентов с артерио-артериальной эмболией брахиоцефальных артерий и гемореологической микроокклюзией в острейшем периоде ишемического инсульта.....	107
3.5. Прогностическая значимость лабораторных показателей в оценке клинического улучшения и функциональных исходов ишемического инсульта к концу острого периода у пациентов с истинной полицитемией	111
3.5.1. Связь аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с функциональными исходами ишемического инсульта к концу острого периода	111
3.5.2. Предиктивные панели лабораторных показателей функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода	113
3.6. Оценка неврологического статуса, тромбгеморрагических осложнений, когнитивных нарушений и анализ значимости лабораторных биомаркеров в прогнозе функциональных исходов ишемического инсульта и тромбгеморрагических осложнений при повторном обследовании (через 16–18 месяцев).....	121
3.6.1. Оценка восстановления неврологического дефицита, функциональных исходов ишемического инсульта, когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе при повторном обследовании.....	121
3.6.2. Тромбгеморрагические осложнения у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе	124
3.6.3. Связь аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с функциональными исходами ишемического инсульта и тромбгеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде	130
3.6.4. Паттерны лабораторных показателей в прогнозе улучшения неврологического дефицита и возникновения тромбгеморрагических осложнений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе.....	132
3.7. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилических состояний	140
3.8. Шкалы оценки функциональных исходов, тромботических и геморрагических осложнений и алгоритм формирования групп риска	141
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	157

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	175
ВЫВОДЫ	177
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	179
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	180
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	183

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Цереброваскулярная патология остается самым распространенным и социально значимым заболеванием в мире [50, 52, 58, 197, 234]. 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 [14, 15, 31, 114].

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. Исследование каскада ишемического повреждения мозга привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи и многоэтапном характере реакций, лежащих в его основе и затрагивающих многие органы и системы организма [57, 59, 75].

Основными причинами возникновения острого ишемического инсульта (ИИ) являются тромбозы брахиоцефальных артерий (БЦА) и церебральных сосудов, происходящие на фоне нарушений гемореологии, системы гемостаза, функции эндотелия и активации системного воспалительного ответа [25, 39, 78, 83, 173].

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 важную и значительную группу заболеваний крови, при которых изменения последовательности ДНК, называемые драйверными мутациями, придают пролиферативные преимущества

клеточной популяции, что имеет онкогенный потенциал и биологически определяет эту группу миелоидных заболеваний [28, 43, 81, 107, 155].

Одним из подтипов МПЗ, приводящим к тяжелым и частым тромбогеморрагическим осложнениям, и нарушениям мозгового кровообращения (НМК), является истинная полицитемия (ИП) [102, 105].

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 преимущественно эритроцитов и других клеток крови в периферическом русле, что обуславливает разнообразную клиническую картину среди данной группы пациентов [45, 80, 84, 104, 121].

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 [103, 175, 219].

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 [1, 118, 144]. 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, т. е.

одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению) [12, 31, 74, 144].

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

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 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 гипертония 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 периоде.

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 тромбгеморрагических 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 бальным 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 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. В совокупности общее количество проведенных тестов, включая молекулярно-генетические, составило 56834.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие ИИ при ИП происходит на фоне умеренно выраженных артериальной гипертензии 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. Персонализированный алгоритм обследования пациентов с ИИ на фоне ИП по разработанным балльным 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 тромбгеморрагических осложнений.

Степень достоверности

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.

Апробация результатов исследования

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); 5th 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); 25th Biennial International Congress of

Thrombosis (Венеция, Италия, 2018); 27th 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 СОИТН'18 (Санкт-Петербург, Россия, 2018); 26th 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.

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 клинико-лабораторного прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений при ИИ у пациентов с ИП.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Нарушения мозгового кровообращения. Гетерогенность ишемического инсульта

Цереброваскулярные заболевания являются глобальной проблемой современного здравоохранения и относятся к ведущим причинам смертности населения всего мира [61, 76, 141].

По данным исследователей University of Washington, доля летальных исходов при острых и хронических НМК составляет до 13% [248], что делает эту патологию второй по распространенности причиной смерти в мире [205]. Высокая доля смертности и инвалидизации, а также значимая социальная составляющая (финансовые и моральные аспекты) обуславливают чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов сосудистой патологии головного мозга.

На данный момент общепризнана и продолжает развиваться концепция гетерогенности ишемических инсультов. В ее основе лежит представление о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга [58, 59, 92].

Среди всех ишемических НМК уточненного генеза, согласно данным ФГБНУ Научный центр неврологии, основные подтипы инсульта встречаются со следующей частотой: атеротромботический – 34% (артериоартериальные эмболии – 13%, тромбозы мозговых сосудов – 21%); кардиоэмболический – 22%; гемодинамический – 15%; лакунарный – 22%; по типу гемореологической микроокклюзии – 7% [4, 10, 60, 74]. Каждый из них имеет свои типичные клинические проявления и инструментально-лабораторные характеристики [38, 41, 78, 79, 152].

Основу возникновения большинства ишемических НМК составляет атеросклеротическая и гипертоническая ангиопатия [18, 26, 67, 78, 90].

В 60-70-х годах XX века была установлена роль патологии экстракраниальных отделов магистральных артерий головы (сонных и

позвоночных артерий) в патогенезе ишемических НМК [75, 86, 89, 120]. Экстракраниальные отделы магистральных артерий головы относятся к первому структурно-функциональному уровню артериальной системы мозга и являются теми участками, которые наиболее подвержены атеросклеротическим изменениям и их осложнениям. Именно здесь ярко проявляется роль гемодинамического фактора в возникновении и локализации атеросклеротических бляшек (АСБ) и тромбов [4]. К деструктивным процессам, приводящим к тромбообразованию, относятся кровоизлияния в бляшку, обуславливающие резкое увеличение ее объема и внезапное возрастание степени атеростеноза, что сопровождается замедлением/остановкой кровотока и тромбообразованием. К тромбообразованию приводит также распад и изъязвление поверхностных слоев бляшки с разрушением эндотелия, что лежит в основе снижения атромбогенных свойств сосудистой стенки. Это приводит к большому нарушению кровотока в артериях и развитию ишемических НМК [86, 88, 262].

Величина и структура АСБ, степень стеноза остаются важнейшими факторами риска развития ишемических НМК. Гемодинамически значимым принято считать стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) на 70% и более. При таком его значении изменяется и характер кровотока – возникает состояние неустойчивого потока или турбулентного движения крови, и уменьшается объемный кровоток, локальная компенсация которого становится практически невозможной за счет усиления сердечной деятельности [128]. В связи с этим при стенозе ВСА более 70% могут быть реализованы различные механизмы НМК – атеротромбоз, гемодинамическая недостаточность и артерио-артериальная эмболия. У больных со стенозом ВСА более 70% прогноз является угрожающим: частота инсульта достигает 40% в течение 2 лет; риск смерти составляет 6–8% в год [22, 23].

Процесс формирования бляшки, начиная с самых ранних стадий, сопровождается активацией, адгезией и агрегацией тромбоцитов, которые «запускают» коагуляционный каскад и пристеночный тромбоз. Вследствие этого АСБ может увеличиваться в объеме вплоть до полной закупорки просвета

артерии. Более того, свежие тромботические массы могут подвергаться полному лизису или/и фрагментации (при условии сохранности фибринолитического потенциала крови и сосудистой стенки). В последнем случае формируется эмбол, который устремляется с током крови в более мелкие дистальные артерии. В реализации артерио-артериальной эмболии доминантное значение придается изъязвлению поверхности бляшки, кровоизлиянию в нее, и, как следствие, разрыву бляшки и развитию тромбоза в просвете сосуда над поверхностью бляшки. Наконец, ИИ на стороне окклюзированной артерии может быть следствием значительного снижения гемоперфузии в бассейне ее кровоснабжения или в так называемых зонах смежного кровоснабжения с другими мозговыми артериями из-за недостатка коллатерального кровотока. Исключительное многообразие тромбоокклюзирующих процессов в краниocereбральных сосудах определяет чрезвычайный полиморфизм структурных поражений головного мозга и различных клинических проявлений заболевания [35, 39,67,112, 127].

Таким образом, для атеросклероза сосудов мозга характерны как локальные изменения в виде бляшек с происходящими в них процессами, так и гемодинамическая перестройка артерий на участках дистальнее атеросклеротических стенозов и окклюзий. Комплекс этих изменений обозначается как атеросклеротическая ангиопатия головного мозга, лежащая в основе НМК. К осложнениям атеросклеротической ангиопатии с ее крайними степенями в виде атерооблитерации и атеростеноза относится тромбоз сосудов артериальной системы мозга. При этом к тромбообразованию могут приводить как деструктивные изменения в самой бляшке, так и гемодинамические факторы, обусловленные атеростенозом и атерооблитерацией артерий. [39, 86, 113, 119, 152]

В цикле исследований, проведенных в ФГБНУ НЦН, показано, что в процессе развития и прогрессирования артериальной гипертензии на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных деструктивных,

репаративных изменений и адаптивных процессов – гипертоническая ангиопатия головного мозга [18, 19, 26].

Еще одним аспектом взаимозависимости артериальной гипертензии, атеросклероза и инсульта является единство важнейших патогенетических механизмов этих заболеваний. Для них характерны различные нарушения: дисбаланс нейрогуморальных медиаторов, активация процессов свободнорадикального окисления наряду с истощением эндогенного антиоксидантного потенциала, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, дефицит атромбогенного резерва сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция [112, 119, 124, 255].

Концепция гетерогенности при острой ишемии мозга рассматривается как система построений и практических действий, в основе которой лежат современные представления о процессах, происходящих при церебральной ишемии на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях [113, 132].

Важным аспектом в понимании церебральной ишемии является изучение последовательных этапов «ишемического каскада»: глутаматная «эксайтотоксичность»; снижение мозгового кровотока; внутриклеточное накопление ионов кальция; активация внутриклеточных ферментов; повышение синтеза оксида азота; экспрессия генов раннего реагирования; отдаленные последствия ишемии (повреждение гематоэнцефалического барьера, воспаление, микроциркуляторные нарушения); апоптоз [42, 121, 190, 195, 238].

Ишемический инсульт является исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. При этом проявляется его гетерогенность – многообразие патогенетических и этиологических механизмов развития. Это обуславливает значительный полиморфизм клинической картины.

Одной из причин возникновения как острых, так и хронических церебральных сосудистых событий могут быть различные заболевания системы

крови, в частности состояния, ведущие к изменению количества и качества форменных элементов крови – миелопролиферативные заболевания [172, 251].

МПЗ представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, которые сопровождаются изменением показателей периферической крови.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. к МПЗ относят несколько нозологических форм. Внутри этой группы заболеваний крови выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер – филадельфийская хромосома (Ph), и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные) [43, 133, 134, 161].

Классическими Ph-негативными МПЗ являются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). [44, 71, 101, 243]. К редким формам Ph-негативных МПЗ относятся «хроническое миелопролиферативное заболевание – неклассифицируемое» (ХМПЗн), хронический эозинофильный лейкоз, болезнь тучных клеток (мастоцитоз), хронический нейтрофильный лейкоцитоз.

Основные причины смертности больных с МПЗ – это артериальные и венозные тромбозы различной локализации, трансформация гематологической патологии в миелофиброз или в острый миелоидный лейкоз [2, 34, 92].

Патогенез тромбозов при МПЗ сложен и многообразен. Большое значение имеют разные факторы риска: возраст, тромбозы в анамнезе, гипертоническая болезнь, гепатоспленомегалия, гиперлипидемия, наличие которых существенно увеличивает риск развития тромбозов в течение заболевания [94, 116, 118, 173]. Изменения в гемограмме при МПЗ заключаются не только в увеличении количества форменных элементов крови в результате продукции патологического клона костным мозгом с сохранным уровнем дифференцировки, но и в изменении их функциональных свойств. Особенностью протромботического состояния крови

при МПЗ является экспрессия прокоагулянтных и протеолитических ферментов крови при одновременной секреции воспалительных цитокинов и молекул адгезии [126, 164, 177]. Наряду с морфологическими и функциональными изменениями клеток крови изменяется эндотелий, повреждаемый провоспалительными цитокинами, повышается вязкость крови, увеличивается выделяемая лейкоцитами эластаза, катепсин-G и миелопероксидаза. Активированные тромбоциты запускают каскады реакций в крови, в результате которого происходит их осаждение на стенке сосуда вместе с лейкоцитами, что в свою очередь создает дополнительные условия функционально измененным эритроцитам также оседать на поверхности формирующегося тромба. Недавние исследования показали, что у пациентов, страдающих МПЗ, в кровяном русле циркулируют гиперактивированные тромбоциты, экспрессирующие на своей поверхности P-селектин и тканевой фактор тромбоцитов [54, 149]. Кроме того, у пациентов с МПЗ отмечаются биохимические и структурные нарушения мембран эритроцитов в сторону снижения их деформируемости, что создает дополнительные условия для повышения агрегации эритроцитов и нарушению движения крови в микроциркуляторном русле [122, 156, 169].

В свою очередь повышение уровня гематокрита может увеличивать риск развития тромбозов разными путями. На низких скоростях сдвига в венозном русле главным образом играет роль увеличение вязкости, а при высоких скоростях сдвига в артериальном русле увеличение массы эритроцитов оттесняет тромбоциты к сосудистой стенке и создает дополнительные условия для их агрегации. В то же время установлено, что сам по себе повышенный показатель гематокрита не является причиной возникновения тромбозов.

Говоря о прокоагулянтном состоянии крови, следует сказать о лейкоцитах, в частности нейтрофилах, которые изменены фенотипически в результате функциональных отклонений при миелопролиферации. Нейтрофилы играют ключевую роль в воспалительной реакции и в активации прокоагулянтного состояния крови: высвобождение протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G) и экспрессия CD11 активируют тромбоциты, переводя их в активное

состояние, а в дальнейшем происходит адгезия лейкоцитов с тромбоцитами и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегата. По последним данным, прием антиагрегантов (АСК) может ингибировать взаимодействие между нейтрофилами и тромбоцитами [111, 116, 117, 169].

Таким образом, многообразные патологические изменения в кроветворной системе, сопряженные с МПЗ, приводят к развитию гиперкоагуляционного синдрома и повышают риск развития церебральных тромбозов.

1.2. Истинная полицитемия. Патогенез тромботических и геморрагических осложнений при истинной полицитемии

Истинная полицитемия относится к группе классических Ph-негативных МПЗ и характеризуется значительным увеличением количества эритроцитов, часто панцитозом, высоким риском тромбогеморрагических осложнений, низким качеством жизни из-за присутствия симптомов опухолевой пролиферации. Истинную полицитемию в 1892 г. впервые описал L.H. Vaquez. Он предположил, что эритроцитоз и гепатоспленомегалия у наблюдавшегося у него больного являлись следствием усиленной пролиферации гемопоэтических клеток. В 1903 г. доктором W. Osler был введен термин «болезнь Вакеза» при описании больных с выраженным эритроцитозом и спленомегалией [211].

Существенный прогресс в понимании механизма развития ИП и других МПЗ произошел в 2005 г., когда была обнаружена точечная мутация 184G/T в гене *JAK2*, приводящая к замене аминокислоты валина на фенилаланин в 617-м кодоне [97, 137, 210]. *JAK2* (Janus kinase, a protein tyrosine kinase) – цитоплазматическая тирозинкиназа, участвующая в передаче сигнала по пути JAK-STAT (Signal transducers and activators of transcription). После связывания рецепторов с лигандами – эритропоэтин, тромбопоэтин и факторы роста (интерлейкин-3 и G-CSF) – активированный белок *JAK2* инициирует процесс димеризации STAT белков, которые проникают в клеточное ядро и с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию генов, являющихся мишенью соответствующего цитокина. Мутация V617F нарушает

аутоингибиторное взаимодействие между киназной областью и JH2-доменом, чем повышает киназную активность JAK2 белка. Фенотипически это проявляется JAK2V617F-зависимой клональной пролиферацией клеток предшественников миелоидного ростка кроветворения [17, 51, 108, 167, 190, 215, 217, 231, 242].

Эти открытия убедительно подтвердили результаты предыдущих исследований с JAK2-киназой, в том числе на модели мышей, доказывающих наличие клональности при МПЗ [100, 184, 221]. В дальнейшем начали появляться сообщения об использовании количественного измерения части клеток с мутацией JAK2V617F при оценке молекулярного ответа на лечение [3, 51]. В 2009 г. European Leukemia Net предложены новые критерии молекулярного ответа на лечение ЭТ и ИП, согласно которым различают 3 типа молекулярного ответа: полный, частичный и отсутствие ответа [46, 104, 114, 251]. Полный молекулярный ответ – это снижение количества клеток с мутацией до недетектируемого уровня. Частичный молекулярный ответ: 1) уменьшение более чем на 50% количества клеток с мутантным аллелем при первоначальном уровне мутации более 50%; 2) уменьшение более чем на 25% количества клеток с мутантным аллелем при первоначальном уровне мутации менее 50%. Отсутствие молекулярного ответа – это любой ответ, не удовлетворяющий критериям частичного молекулярного ответа [3, 210, 226, 243, 244]. Обнаружение мутации JAK2V617F позволило разрешить существовавшую дилемму: когда при МПЗ происходит злокачественная трансформация на уровне стволовой гемопоэтической клетки или на уровне более поздних плюрипотентных клеток-предшественниц? При разделении клеток крови с помощью проточной цитофлуориметрии на отдельные фракции было показано, что у JAK2V617F-положительных больных хроническими МПЗ эта мутация обнаруживается не только в миелоидных клетках, но и в В- и Т-лимфоцитах и в клетках естественных киллеров [97, 99, 183, 231].

Хронические МПЗ, том числе ИП, с течением времени могут трансформироваться в миелофиброз или в острый миелоидный лейкоз, что часто становится причиной смерти больных [186, 188]. Но, кроме этого, течение

заболевания может осложняться артериальными и венозными тромбозами различной локализации, прежде всего в сосудах головного мозга [100,168].

Рядом исследований показано, что при ИП основной риск осложнений связан с тромбозами и тромбоэмболиями, которые являются основными причинами смерти больных ИП. [100, 187]. Склонность к тромбозам возникает вследствие повышенной вязкости крови, увеличенного количества тромбоцитов и измененной сосудистой стенки [29, 118, 144]. Это приводит к нарушениям кровообращения как в сосудах венозной системы, в частности вен нижних конечностей, так и в артериях: в мозговых, коронарных и часто в селезеночных [64, 102, 172]. В нарушениях микроциркуляторного русла не последнюю роль играет лейкоцитоз. Тромбообразование при ИП обусловлено не только факторами заболевания (эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, активация лейкоцитов и тромбоцитов), взаимодействием между лейкоцитами и тромбоцитами, биохимическими и функциональными отклонениями в тромбоцитах, активацией факторов свертывания крови, но, что немаловажно, также индивидуальными особенностями больного (возраст, тромбозы в анамнезе, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наследственно-генетические факторы, такие как тромбофилия). В ряде исследований показано, что несмотря на то, что стимулированная агрегация тромбоцитов при ИП снижена, наблюдается активное взаимодействие между патологическими тромбоцитами друг с другом и лейкоцитами, что приводит к спонтанной агрегации [46, 61, 70, 116, 155, 169, 170, 261].

При ИП чаще происходят артериальные тромбозы, чем венозные, при этом наиболее часто в церебральном бассейне, коронарных или абдоминальных сосудах, в отличие от эссенциального тромбоцитоза, при котором чаще происходят нарушения микроциркуляции [135–137]. Тромбозы крупных сосудов приводят к инвалидизации и летальным исходам; наиболее часто происходят инсульты и транзиторные ишемические атаки (ТИА), затем инфаркты миокарда и окклюзии периферических артерий [122]. Преимущественная часть венозных тромбозов при ИП происходит в венах нижних конечностей или легких. При ИП

значительно чаще по сравнению с общей популяцией происходят тромбозы воротной и печеночных вен, которые могут стать первыми клиническими проявлениями недиагностированной до этого ИП [1, 70, 95, 118, 141, 142, 145, 186, 203].

Неоднократно доказанным фактором риска тромбозов является возраст [49, 205, 237, 247]. Частота развития тромбозов у больных ИП моложе 40 лет составляет 2,8% в год, в возрасте старше 60 лет – 6,1% [248]. Относительный риск развития тромбозов показан у больных ИП старше 60 лет - в 8,6 раз выше, чем у больных моложе 60 лет [118]. Тромбозы в анамнезе у лиц старше 60 лет являются фактором риска рецидива тромбоза (рецидив у этой категории пациентов развивается в 26,5% случаев) и являются показанием к началу циторедуктивной терапии [45, 252].

Факторы риска сосудистой патологии (курение, диабет, атеросклероз, признаки сердечной недостаточности и другие) статистически значимо влияют на вероятность развития тромбозов при ИП [33, 115, 122, 240]. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния также могут влиять на риск тромбоза при ИП [93, 198]. Так, показано, что у больных с ИП и венозными тромбозами значительно чаще выявляется лейденовская мутация по сравнению с больными без венозных тромбозов, а частота носительства этой мутации коррелирует с количеством перенесенных тромбозов: 3,6% - у больных без тромбозов, 6,9% - у больных с одним эпизодом тромбоза и 18,1% - у больных с рецидивом тромбозов. В некоторых исследованиях было обнаружено, что у больных хроническими МПЗ наблюдается повышенный уровень гомоцистеина [88]. Однако, взаимосвязь артериальных тромбозов с повышенным уровнем гомоцистеина у пациентов с МПЗ была показана только в небольшом количестве исследований [93, 190], а с наличием полиморфизмов в генах гемостаза данных найдено не было.

На частоту развития тромбозов может влиять также величина аллельной нагрузки JAK2V617F. Согласно исследованиям, наличие и уровень аллельной нагрузки V612F в гене JAK2 у пациентов с ИП увеличивает риск возникновения

тромбозов и ассоциируется с более высоким риском возникновения кардиоваскулярных осложнений [30, 130, 192, 197, 218].

Нарушение морфофункциональных свойств клеток кровяных является одной из основных причин тромбозов и кровотечений при ИП. Так, одной из основных причин развития сосудистой патологии при ИП является высокий уровень эритроцитов и увеличение вязкости, которые влияют на заболеваемость и смертность в результате тромботических осложнений [196]. Исследованиями показано, что в эритроцитах обнаружены многие соединения, аналогичные тромбоцитарным факторам. Важнейшим из них является фосфолипидный фактор или частичный тромбопластин, напоминающий фактор P₃, который входит в состав мембраны. Кроме того, эритроциты содержат большое количество АДФ, фибриназу и другие факторы. При травме сосуда около 1% наименее стойких эритроцитов вытекающей крови разрушается, что способствует образованию тромбоцитарной пробки и фибринового сгустка. Особенно велика роль эритроцитов в свертывании крови в случае их массового разрушения [42, 66, 68, 79].

Об активации тромбоцитов свидетельствуют следующие показатели: высокая концентрация метаболитов арахидоновой кислоты в плазме и моче, протеины альфа-гранул и маркеры активации на мембране тромбоцитов (рецепторы к фибриногену, гликопротеину IIb/IIIa, P-селектин, тромбоспондин) [157, 169, 170]. Патологический метаболизм арахидоновой кислоты приводит к высокой концентрации тромбоксана А, являющийся сильным вазоконстриктором и стимулятором агрегации тромбоцитов [9, 84, 156].

Для оценки качественных и структурных изменений тромбоцитов при ИП в клинической практике проводятся исследования агрегации тромбоцитов [165, 169, 171]. По существующим на сегодняшний день данным ни одно исследование не показало достоверной связи между увеличением числа тромбоцитов при ИП и ЭТ и развитием тромботических осложнений [130]. Совсем неожиданно, при увеличенном количестве тромбоцитов обнаруживается снижение агрегации тромбоцитов с индукторами адреналином и/или АДФ, в то время как агрегация с

арахидоновой кислотой сохраняется. Иногда наблюдается повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов. Характерным признаком ИП и других хронических МПЗ является дефицит гранул накопления тромбоцитов, что происходит вследствие дегрануляции из-за непрерывной их активации [2,157].

Также нарушается экспрессия белков и рецепторов на мембране тромбоцитов: снижается количество адренергических рецепторов, гликопротеинов Ib и IIb/IIIa, а экспрессия гликопротеина IV увеличивается, особенно у тех больных, которые перенесли тромбозы [54, 55,70].

В патогенезе тромбозов при ИП играет роль активация патологических форм лейкоцитов, что подтверждается снижением риска тромбозов при миелосупрессивной терапии [105, 217, 250]. Было показано, что при ИП происходит частая активация нейтрофилов, сопровождающаяся значительно повышенным уровнем маркеров повреждения эндотелия и активации свертывающей системы крови. При ИП увеличивается количество циркулирующих агрегатов лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контролем. Количество таких агрегатов коррелировало с уровнем тромбоцитов и процентом тромбоцитов, положительных по Р-селектину, тромбоспондину и экспрессии гликопротеина IV. Нарушения микроциркуляции или тромбозов связаны с более высоким количеством лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [117,163,170, 177].

Однако в процессах тромбогенеза недостаточно лишь межклеточных и коагулянтных взаимодействий – одну из ключевых ролей играет дисфункция эндотелия.

Ряд факторов у пациентов с МПЗ может изменить физиологическое состояние эндотелия и перевести его в патологическое – протромбогенное состояние. В частности, выделяемые активные формы кислорода и внутриклеточные протеазы, продуцируемые активированными нейтрофилами, могут потенцировать процессы деструкции в клетках эндотелия, формируя условия для усиления протромботического потенциала эндотелия. Постоянно циркулирующие маркеры активации эндотелия, такие как ФВ, различные

селектины, индуцирующие клеточную агрегацию, в сочетании со снижением продукции эндогенного оксида азота и активного взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием также приводят к развитию тромбозов [1, 17, 78, 104, 108, 140, 148, 180].

В проспективном исследовании (Primary Thrombocythemia-1) была продемонстрирована связь между повышением уровня лейкоцитов (а не уровнем тромбоцитов) и развитием тромботических осложнений. Напротив, риск развития геморрагических осложнений увеличивался в 10 раз при увеличении количества тромбоцитов более $1250 \times 10^9/\text{л}$ [45]. Эти данные говорят о том, что одной из важных целей лечения больных МПЗ должна быть профилактика тромбозов, а также снижение уровня лейкоцитов ниже $15 \times 10^9/\text{л}$, поскольку независимым фактором риска возникновения артериальных тромбозов при МПЗ является лейкоцитоз [117, 135]. Таким образом, повышение уровня лейкоцитов приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов и переводу эндотелия в протромбогенное состояние, а это в свою очередь создает предпосылки для активации тромбоцитов и формирования тромба.

Помимо тромбозов, при ИП у 1,7–20% больных может наблюдаться и повышенная кровоточивость из десен и расширенных вен пищевода. Геморрагический синдром может быть причиной смерти в 3,1–11,0% случаев. При этом на протяжении многих лет летальность, связанная с кровотечениями, остается стабильной, несмотря на снижение смертности от тромбозов благодаря лечению [186]. Вероятность массивных кровотечений и летального исхода составляет 0,8% и 0,15% в год соответственно [157]. Геморрагический синдром чаще затрагивает кожу и слизистые оболочки в виде экхимозов, носовых и десневых кровотечений, меноррагий [112]. Желудочно-кишечные кровотечения происходят реже и часто связаны с приемом АСК или вторичным синдромом Виллебранда [145, 254]. Развитие геморрагического синдрома не коррелирует с количеством тромбоцитов и может наблюдаться при значительном гипертромбоцитозе. Так же может развиваться вторичный синдром Виллебранда вследствие снижения концентрации ФВ, связывающегося с избытком

тромбоцитов. Несмотря на различные причины, клинические проявления вторичного синдрома те же, что и при болезни Виллебранда [203]. Вторичный синдром Виллебранда может наблюдаться при гипертромбоцитозе [202].

Иногда кровотечения связаны с варикозно расширенными венами при портальной гипертензии или с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов. При ИП может наблюдаться гипокоагуляция (снижение фибриногена, ФВ), что может быть проявлением компенсаторных механизмов и быть обусловлена сорбцией плазменных факторов свертывания на тромбоцитах.

При дальнейшем развитии заболевания может наблюдаться геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении, так как происходит истощение гемопоэза и фиброз костного мозга. Помимо этого, очаги экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке и печени, развитие портальной гипертензии могут приводить к вторичной коагулопатии и, как следствие, к геморрагиям. При МПЗ также нередко встречаются геморрагические осложнения, ассоциированные с экстремально высоким уровнем тромбоцитов (более $1500 \times 10^9/\text{л}$), представленные самопроизвольно появляющимися экхимозами на коже, носовыми кровотечениями, меноррагией, кровоточивостью десен, желудочно-кишечными кровотечениями. В редких случаях ИП и ЭТ дебютируют с внутримозгового кровоизлияния. Также по литературным данным, существуют случаи вторичного кровоизлияния на фоне тромбоза венозных синусов [95]. Одновременная склонность как к тромбозам, так и к кровотечениям является уникальной особенностью ИП [45, 47, 133, 134].

1.3. Современные представления о биомаркерах в неврологии

Биологический маркер – это какой-либо параметр, который поддается достоверному измерению и по которому можно узнать что-либо о состоянии здоровья или смерти человека: например, о наличии заболевания, физиологического изменения, реакции на лечение или психологического расстройства.

Впервые о биомаркерах заговорили в начале 1980-х гг., когда это понятие появилось в статье J. Raone с соавт. и с тех пор стало активно использоваться для определения практически любых характеристик, касающихся развития, течения и прогноза заболевания пациента. J.K. Aronson в 2005 г. предложил классификацию биомаркеров с разделением на экзогенные ("extrinsic") и эндогенные ("intrinsic"), причем к первым он отнес такие как курение, а ко вторым физикальные (например, офтальмологический симптом «заходящего солнца» у взрослых людей как маркер неврологических расстройств, связанных с дегенеративными процессами в центральной нервной системе) и лабораторные (например, гемостазиологические, генетические и т. д.) [20, 25, 181].

Для применения в повседневной клинической практике биомаркер должен обладать рядом свойств в который входят: воспроизводимость результатов, «сильная» взаимосвязь с ожидаемым исходом (или клинической «конечной точкой»), специфичность, относительная простота в использовании и хронологическая связь с патологическим процессом, этиологичность и/или этиопатогенетичность,.

Согласно терминологии специальной рабочей группы США, Biomarkers Definitions Working Group, принятой в 2001 г., «биологические маркеры – это количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют норму, патологию и результат лекарственной коррекции заболевания».

Биомаркеры классифицируются как идентифицирующие риск возникновения заболеваний, скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболевания на скрининге), диагностические (позволяющие уточнить наличие определенного заболевания), так называемые биомаркеры состояния (standing biomarkers), характеризующие тяжесть заболевания, прогностические (отражающие ход и развитие заболевания, позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на лечение, терапевтическое вмешательство и проводить мониторинг эффективности лечения).

Биомаркеры используются во многих научных дисциплинах и являются необходимым инструментом для осуществления индивидуального подбора терапии, особенно в эру персонализированной медицины [25].

Важнейшей задачей современной неврологии является разработка и валидация информативных и чувствительных биомаркеров социально значимых заболеваний нервной системы. Цель применения биомаркеров – объективизация состояния больных и характера течения патологического процесса на различных его стадиях (включая латентную), а также верификация результатов проводимой терапии. Некоторые из биомаркеров могут быть полезными в оценке патофизиологии изучаемого заболевания [16, 56, 65].

Биомаркеры могут дать огромную информацию для отбора пациентов для испытаний в общемедицинских исследованиях [65]. Биомаркер развития инсульта и восстановления после него можно определить, как индикатор болезненного состояния, который может быть использован в качестве меры базовых молекулярных/клеточных процессов, которые трудно измерить напрямую, и может быть использован для понимания исхода или прогноза восстановления, или ответа на лечение [16, 25, 127, 181, 213].

С практической точки зрения биомаркеры должны улучшать способность предсказывать долговременные исходы после инсульта по разнообразным доменам. Это полезно для: (а) пациентов, лиц, ухаживающих за ними, и клиницистов; (б) планирования клинических подходов и постановки целей; (в) определения кому, когда и в какой дозе назначать вмешательства, способствующие восстановлению после инсульта. Последний пункт особенно важен, так как методы тщательного прогноза долговременного исхода могли бы позволить стратифицировать на основе потенциала нейробиологического восстановления клинические исследования по восстанавливающим или реабилитационным вмешательствам таким образом, который невозможен сейчас, когда исследования проводятся при отсутствии валидных биомаркеров. Непредсказуемые исходы инсульта означают, что клинические исследования реабилитационных мероприятий требуют обследования сотен пациентов, чтобы

обладать соответствующей доказательностью. Применение биомаркеров позволит включить чёткую информацию о нарушениях, и таким образом сократить объём исследований по вмешательству с очевидной пользой. Эти принципы в контексте восстановления после инсульта не отличаются от общемедицинских исследований [36, 38].

По мнению некоторых авторов, идеальный биомаркер повреждения головного мозга должен отвечать следующим критериям [85, 213]:

- 1) высокая чувствительность и специфичность в отношении повреждения вещества головного мозга;
- 2) быстрое определение в доступных биологических средах в первые часы после повреждения;
- 3) четкие биокинетические свойства;
- 4) содержание биомаркера в биологических жидкостях должно коррелировать с тяжестью повреждения и обеспечивать информацию о характере повреждения (ишемическое/геморрагическое/травматическое);
- 5) отражение динамики заболевания и эффективности лечения;
- 6) прогнозирование функционального исхода;
- 7) легкость идентификации и измерения при помощи широкодоступных несложных методик.

ИИ – это гетерогенное заболевание, поэтому прогноз, риск рецидива и варианты ведения сильно различаются в зависимости от этиологии ОНМК. В острейшем периоде ишемии, особенно при минимальной или наоборот максимальной неврологической симптоматике, установление причины заболевания может быть весьма затруднительным.

Биомаркеры ОНМК могут быть разного назначения, выполнять разные функции и использоваться для [16, 20, 25, 47, 149, 171, 207, 235, 247]:

- 1) распознавания этиологии ИИ:
 - биомаркеры, связанные с воспалительными процессами, микроциркуляторной дисфункцией, ассоциируются с патологией крупных и мелких сосудов – С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-

1b (IL-1b), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), молекула клеточной адгезии (ICAM-1);

- sRAGE (растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования), фибриноген, P-селектин (молекулы адгезии клеток), адипокинетин (гормон жировой ткани), D-димеры независимо связаны с ИИ из-за атеросклероза крупных сосудов;

- NT-proBNP (предшественник мозгового натрийуретического пептида), MRproANP (среднерегиональный предсердный натрийуретический пептид), ФВ, D-димеры;

- тромбомодулин (кофактор тромбина).

2) биомаркеры, ассоциированные с причиной развития ишемического инсульта;

3) биомаркеры объема инфаркта мозга;

4) биомаркеры прогноза:

- прогноз общего исхода:

- прогноз осложнений (постинсультная пневмония, судороги, злокачественный отек мозга, геморрагическая трансформация, в частности симптоматическое внутримозговое кровоизлияние);

- прогноз рецидивов

4) биомаркеры апоптоза.

Системный «интегративный» подход

Интегративный или системный подход означает реализацию принципа интеграции в любом компоненте процесса, обеспечивает целостность и системность процесса. Процесс интеграции (от лат. *integratio* – соединение, восстановление) - это объединение в единое целое ранее разрозненных частей и элементов на основе их взаимозависимости и взаимодополняемости с использованием современных технологий. Понятие «интеграция» относится к понятию теории систем и в общем смысле определяется как состояние связанности отдельных частей в целое, а также как процесс, ведущий к такому

состоянию. Этот термин был введён известным американским философом, психологом и писателем Кеном Уилбером, который потратил более 40 лет своей жизни на создание последовательной схемы человеческого роста и возможностей [36].

Д. Летз, Г. Андрсон, И. Карлберг определяют интеграцию как инструмент взаимосвязи полученных ранее знаний и современных технологий, которые позволяют улучшить клинические результаты, повысить эффективность диагностики и улучшить качество жизни в целом [20, 50, 53].

Философия современной медицины включает в себя принцип системности в качестве одной из важнейших составляющих. Для системности исследования в медицине необходима системообразующая направляющая, способная упорядочить элементы данной системы. При этом важно понимать, что организм, и особенно человеческий, помимо индивидуальных особенностей несёт черты вида, рода, популяции и т.д.

Проблема системного подхода в медицине играет исключительно важную философско-методологическую роль в решении и адекватном понимании прежде всего законов эволюционного развития органического мира, в анализе проблем этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Для применения системного подхода необходимо руководствоваться несколькими важными принципами. В первую очередь, организм необходимо рассматривать как совокупность малых систем, с одной стороны, и целостную, слаженно действующую систему, с другой. Важнейшим постулатом системного подхода в современной медицине является стремление объединить разрозненные медицинские данные и сформировать общую теорию патологии, на которой и должна базироваться современная медицинская наука [14, 36, 96, 245].

Парадигмы в медицине

Термин «парадигма» стал широко использоваться в научной среде после появления книги Т. Куна «Структура научных революций». Парадигма - это совокупность теоретических взглядов, убеждений, ценностей, методических

подходов для решения поставленных сложных задач. На основе парадигмы выбираются задачи, создаются модели для решения поставленных задач, базируются критерии «научности» и научной достоверности исследований и подтверждение гипотез. Обычно парадигма возникает после появления новой теории, но только в том случае, если данная наука обладает возможностями для подтверждения этой теории, а значительная часть исследователей подготовлена для ее восприятия. Примерами парадигм являются ньютоновская и эйнштейновская в физике, Лавуазье - в химии. Согласно взглядам, Т. Куна, в «допарадигмальный период» той или иной науки накопленные и вновь открываемые факты не находят единого объяснения, удовлетворяющего ученых. Теория, объясняющая эти данные и новые перспективы для исследований, становится парадигмой. В ее рамках проводится дальнейший научный поиск, чтобы подтвердить и укрепить парадигму. В процессе исследований появляются новые данные, вновь неукладывающиеся в рамки данной парадигмы, что приводит к появлению следующей новой парадигмы.

В нашем понимании и приложении к вопросу о биомаркерах и создании новых диагностических парадигм «интегральный» или системный подход (в который входит также статистическая обработка массива данных) используется для поиска, отбора и вычленения с использованием современных технологий более значимых панелей биомаркеров, обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью, которые должны являться необходимым инструментом для осуществления индивидуального подбора терапии и своевременного предупреждения осложнений.

При прогрессе в метаболомике, протеомике и изучении генома, эра персонализированной медицины обещает определение предрасположенности к заболеваниям, точную постановку диагноза, адекватных мер профилактики и лечения, определение эффективного использования препаратов [56, 96, 245].

1.4 Биомаркеры нарушений кровь–сосудистая стенка при цереброваскулярных заболеваниях. Лабораторная диагностика осложнений и прогрессирования цереброваскулярной патологии

Центральным звеном патогенеза при развитии ишемических НМК является тромбообразование, а точнее нарушение равновесия в системе гемостаза, когда происходит повышение свертывающих и снижение противосвертывающих свойств крови. Этиопатогенетическая основа тромбообразования была сформирована еще в XIX веке выдающимся патологоанатомом Р. Вирховым и была описана как триада тромбозов: повреждение сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока. На современном этапе развития науки эта триада трансформировалась в следующие направления: изучение эндотелиальной дисфункции как основы повреждения сосудов и гемореологических свойств крови как совокупность изменений состава крови и скорости кровотока при различных патологических процессах [168, 173, 255].

По современным представлениям система гемостаза состоит из основных трех звеньев: 1) тромбоцитарно-эндотелиальное или сосудисто-тромбоцитарное; 2) коагуляционное; 3) фибринолитическое. Каждое звено обеспечивается определенными клеточными субстратами и молекулами на их поверхности, а также белками крови.

Сосудисто-тромбоцитарное звено представлено: эндотелием и ТФ-клетками, содержащими тканевой фактор (ТФ), тромбоцитами, лейкоцитами, эритроцитами, фибробластами и др.; физиологическими проагрегантами – АДФ, адреналин, тромбин, коллаген, тромбоспондин, арахидоновая кислота, ионы кальция и др.; адгезивным потенциалом эндотелия – ФВ, адгезины, система эндотелинов 1–2, фибронектин.

Основными факторами коагуляционного каскада являются: плазменные прокоагулянты – факторы свертывания I–XIII, и кофакторы высокомолекулярного кининогена (ВМК, фактор Флетчера) и прекалликреина (ПК, фактор Фитцджеральда–Вильямса–Фложак); антикоагулянты – протеины С и S,

антитромбин-III (АТ-III), кофактор гепарина II, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI) и др.

Фибринолитическая система содержит следующие элементы: активаторы t-РА, плазмин, урокиназа (u-РА); ингибиторы PAI-1, PAI-2, α 1-антитрипсин, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАFI).

При нарушении сосудистой стенки наблюдается первичная вазоконстрикция (первичный спазм) кровеносных сосудов, благодаря чему кровотечение может не возникнуть или носить ограниченный характер. Это обусловлено выбросом в кровь адреналина и норадреналина и длится 10–15 секунд. Далее происходит вторичная вазоконстрикция (вторичный спазм), обусловленная активацией тромбоцитов и выделением в кровь серотонина, тромбоксана А2 (ТхА2), адреналина и др. Из разрушающихся эритроцитов и травмированных сосудов выделяется высокая концентрация АДФ, а также обнажаются субэндотелий, коллагеновые и фибриллярные структуры, к которым происходит адгезия тромбоцитов. Кроме этого, адгезия происходит к ФВ, имеющему 3 активных центра, два из которых связываются с рецепторами тромбоцитов, а один – с субэндотелием или коллагеновыми волокнами. Под влиянием АДФ тромбоциты образуют агрегаты, являющиеся основой тромба. Усилению агрегации способствует фактор активации тромбоцитов, а также тромбин. Кроме того, под влиянием АДФ и других агонистов на мембране тромбоцитов начинается экспрессия рецепторов к фибриногену, благодаря чему в присутствии ионов Ca^{2+} фибриноген связывает между собой близлежащие кровяные пластинки.

Для завершения гемостаза требуется активация фосфолипазы А2 под влиянием увеличенного содержания цитоплазматического Ca^{2+} , что приводит к высвобождению из мембраны тромбоцита арахидоновой кислоты, превращающейся в активные соединения – простагландины P_gG₂, P_gH₂ и ТхА2. В итоге происходит сокращение актомиозина тромбоцитов с последующей ретракцией тромба. Из тромбоцитов при адгезии и агрегации секретуются гранулы и содержащиеся в них биологически активные продукты – АДФ, фактор

активации тромбоцитов (ФАТ), адреналин, норадреналин, фактор P4, TxA₂, фибриноген, ФВ и др., вследствие чего укрепляется тромбоцитарный тромб. Одновременно происходит и образование тромбина, усиливающего агрегацию и приводящего к появлению фибрина. В норме описанные процессы занимают от 2 до 4 минут [61, 70, 73, 179].

В норме мультимеры ФВ расщепляются протеиназой, относящейся к семейству металлопротеиназ, ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 Motif) и получившей наименование ADAMTS-13 (member 13), которая синтезируется в тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток. Эта протеиназа препятствует связыванию тромбоцитов с ФВ и, кроме того, расщепляет тромбоспондин. Металлопротеиназа ADAMTS-13 отщепляет фрагменты от мультимерной молекулы ФВ. ФВ синтезируется эндотелиальными клетками и высвобождается N-концом во внеклеточное пространство, оставаясь C-концом связанным с мембраной эндотелиальной клетки. Отщепленные фрагменты мультимера ФВ обладают адгезивными свойствами. ADAMTS-13 способна отщеплять фрагменты ФВ как от трансмембранной, так и от плазменной формы мультимера. Таким образом, ADAMTS-13 необходима как для высвобождения ФВ в плазму, так и для регулирования чрезмерной его активности. Недостаток активности протеиназы может быть обусловлен либо мутацией в активном центре, либо наличием аутоантител; эти антитела называют ингибитором ADAMTS-13. Ингибитор снижает активность ADAMTS-13, а функциональные дефекты этого фермента ведут к присутствию высокомолекулярных форм ФВ в плазме и повышению агрегации тромбоцитов, в основном в капиллярах.

Коагуляционный каскад запускается при повреждении кровеносных сосудов (артерий, вен). Основное значение в процессе образования тромба принадлежит формированию фибринового сгустка.

Процесс свёртывания крови в обычных условиях рассматривается как реакция, протекающая в четыре стадии. На первой стадии ТФ вступает во взаимодействие с фактором VII и образуется внешний теназный комплекс ТФ:

VIIa в месте повреждения сосудов на поверхности субэндотелия, что приводит к активации фактора X (образуется Xa) с последующим возникновением внешней протромбиназы ($Xa+Va$) и появлению первых порций тромбина (IIa).

Тканевой фактор - это одноцепочечный белок, состоящий из 263 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 44 кД. ТФ оказывает наиболее сильное действие в комплексе с фосфолипидами и нередко входит в отломок повреждённой клеточной мембраны, образующей микровезикулы. Очень много ТФ в коре головного мозга. Нестимулированный эндотелий практически не содержит или содержит крайне мало ТФ, который выявляется в адвентициальных клетках и перицитах, окружающих многие кровеносные сосуды крупного и среднего калибра. Более высокие концентрации обнаружены в склерозированных сосудах, в том числе в атеросклеротических бляшках. В месте атеросклеротического поражения высокий уровень ТФ выявляется во всех клетках, входящих в состав сосудистой стенки: эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках и макрофагах. Уровень экспрессии ТФ коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и предрасположенностью бляшки к разрыву. На месте разрыва атеромы зачастую происходит образование тромба. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) способствуют усилению экспрессии ТФ эндотелием в 4, а гладкомышечными клетками – в 5–6 раз, что способствует образованию пристеночных тромбов при атеросклерозе. ТФ находится также на поверхности микровезикул, представляющих осколки клеточных мембран не только эндотелия, но и моноцитов, а также тромбоцитов. При воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях в эндотелиальных клетках резко усиливается синтез ТФ [48].

За последнее десятилетие появился ряд сообщений о наличии особой сериновой протеазы, способной переводить фактор VII в активное состояние (FSAP, Factor VII activating protease). Активация FSAP происходит под влиянием гепарина, декстрансульфата, трипсина и нуклеиновых кислот. Значительные количества FSAP локализованы в нестабильных атеросклеротических бляшках и могут способствовать их нестабильности [54, 55, 125]. На второй стадии

образования тромба усиливается процесс свёртывания крови за счёт активации тромбоцитов и факторов свёртывания под воздействием теназного комплекса. На третьей стадии формируются теназный и протромбиназный комплексы на поверхности активированных тромбоцитов, в результате чего происходит переход фибриногена в фибрин. Четвертая стадия – локализация фибринового сгустка в зоне повреждения сосуда.

Фибринолиз активируется факторами XIIa, калликреином, ВМК и др. и предотвращает закупорку кровеносных сосудов, ведет к их реканализации после остановки кровотечения. Ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, который образуется под воздействием его активаторов, расщепляющих пептидную связь Arg561–Val562 плазминогена [37, 209]. К активаторам плазминогена относится тканевой активатор плазминогена (t-PA), синтезируемый эндотелием, и урокиназный активатор плазминогена (u-PA), синтезируемый в почках и эндотелиоцитами. В плазме находятся и ингибиторы фибринолиза. Важнейший из них - ингибитор первого типа (PAI-1), который нередко называют эндотелиальным, а также ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI). Ключевым этапом в процессе фибринолиза является опосредованное тканевым активатором плазминогена преобразование профермента плазминогена в активный плазмин, который в свою очередь разрушает структуру фибрина во внутрисосудистых тромбах. Рядом исследовательских работ обобщены данные о молекулярных механизмах фибринолитической системы [35, 37, 204, 206].

Ингибирование фибринолиза может происходить на уровне активации плазминогена, путем прямого подавления с помощью ингибитора активатора плазминогена-1 или косвенно под действием ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином, а также на уровне плазмينا под действием α_2 -антиплазмينا. При тромболизе эти 3 ингибитора выступают в качестве синергистов. PAI-1 может оказывать влияние на эффективность реперфузии и на риск развития геморрагических осложнений при проведении тромболитической терапии t-PA. Кроме того, хорошо известно наличие четкой связи между повышением содержания PAI-1 в плазме крови и заболеваниями с

протромботическим статусом, такими как артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [8, 29, 115].

Клинические исследования показали, что дефицит PAI-1 приводит к развитию кровотечений, а повышение уровня PAI-1 в плазме крови ассоциировано с риском развития тромбоза сосудов. Концентрация активного PAI-1 во вновь образованных тромбах может быть в несколько тысяч раз выше, чем концентрация активного PAI-1 в нормальной плазме [143]. При разьяснении роли и функции PAI-1 в патофизиологии инсульта важно иметь в виду, что в головном мозге роль t-PA и PAI-1 выходит далеко за рамки регуляции проницаемости сосудов. В центральной нервной системе PAI-1 экспрессируется в основном астроцитами, в то время как t-PA экспрессируется бóльшим числом клеток [206, 209].

Помимо известной положительной роли как тромболитика при ИИ, t-PA может также играть отрицательную роль на поверхности гематоэнцефалического барьера, где он может опосредовать повышение его проницаемости, отек и геморрагическую трансформацию [208]. PAI-1, высвобождаемый из астроцитов, может снижать эксайтотоксичность и гибель нейронов, ограничивая повышенную отрицательную активность t-PA в веществе головного мозга. В экспериментальных моделях с окклюзией мозговой артерии, исключаящих ингибирующую роль PAI-1 в фибринолизе, наблюдали уменьшение объема инфаркта после гиперэкспрессии или внутричерепной инъекции PAI-1, в то время как у мышей с дефицитом PAI-1 отмечали увеличение повреждения вещества головного мозга [206]. PAI-1 может положительно влиять на состояние гематоэнцефалического барьера путем непосредственного улучшения свойств плотных контактов эндотелия. Изменения содержания PAI-1 и нарушение фибринолитического каскада ассоциированы с широким спектром тромботических состояний и факторов риска. Повреждение головного мозга после ишемии включает в себя взаимодействие факторов тромбоза сосудов, ишемического повреждения головного мозга, сосудистого и клеточного воспаления, восстановления тканей и ремоделирования [131].

При дисбалансе свертывания крови и фибринолиза создаются условия для развития тромбозов, эмболий и ДВС-синдрома. Нарушение в каждом звене системы гемостаза может привести как к повышенной кровоточивости, так и к возникновению тромбозов. В физиологических условиях система гемостаза сбалансирована с высокой степенью компенсаторных резервов, при срыве которых могут возникать склонность к кровотечениям (геморрагическим состояниям), либо (чаще) тромботическим проявлениям или/и тромбофилическим состояниям [224, 244].

Концепция дисрегуляции системы гемостаза является одним из универсальных патологических факторов развития ишемических НМК [39]. При этом гетерогенность ишемических НМК обусловлена разнообразием тромбоокклюзирующих процессов в сосудах головного мозга. Например, развитие малых глубинных инфарктов на фоне артериальной гипертензии обусловлено повышением вязкости крови и обеспечивается за счет увеличения агрегации эритроцитов, а при атеросклеротических малых глубинных инфарктах преобладает увеличение фибриногена и гематокрита. Также при гипертонических малых глубинных инфарктах отмечается снижение простациклинов, тогда как при атеротромбозах обнаруживается избыточное содержание тромбоксана в крови [39, 207, 249].

Кроме гемореологических нарушений, важную роль в развитии ишемических НМК играет повреждение сосудистой стенки – эндотелиальная дисфункция, что включает в себя структурные и функциональные изменения эндотелия с образованием различных биологически активных веществ. К маркерам данного состояния относятся: ФВ, АТ-III, простациклин, t-PA, десквамированные эндотелиальные клетки, молекулы адгезии, ингибитор тканевого фактора (TFPI), оксид азота (NO) и др. [177, 179].

При гипертонических малых глубинных инфарктах несостоятельность сосудистой стенки касается антиагрегационного и антикоагуляционного потенциала, тогда как при атеросклеротических малых глубинных инфарктах в большей степени повреждается не только антикоагулянтное, но и

фибринолитическое звено.

При повреждении эндотелия фенотип эндотелиальных клеток изменяется с тромборезистентного на провоспалительный и прокоагулянтный, что приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличению проницаемости эндотелия для провоспалительных клеток и макромолекул, повышению агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов.

Эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с развитием атеросклероза сосудов и сопровождается снижением способности сосудов к вазодилатации, провоспалительным состоянием и протромботической активностью. Нарушение вазодилатации связано со снижением биодоступности основного регулятора сосудистого тонуса NO, который замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, снижает агрегацию тромбоцитов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует окислению ЛПНП. Антитромботическое влияние NO также может быть связано с воздействием на экспрессию PAI-1 [140, 141]. Концентрация PAI-1 рассматривается многими исследователями как предиктор именно атеросклероз-ассоциированных острых сосудистых событий: инфаркта миокарда, инсульта [70, 74, 75, 201, 205].

На состояние гемореологии могут влиять метаболические нарушения. В частности, на фоне СД 2 типа, а также при наличии метаболического синдрома активность тромбоцитов значительно сдвигается в сторону процессов тромбообразования. По мере нарастания метаболических расстройств, включающих в себя нарушения углеводного, липидного обмена, артериальную гипертонию и др., антитромботический резерв форменных элементов крови истощается. Также на фоне гипергликемического состояния ухудшаются функциональные свойства эритроцитов – как агрегационные, так и деформационные, что стимулирует тромбообразование и затрудняет микроциркуляцию. Увеличение числа ригидных эритроцитов может способствовать увеличению выброса из этих клеток активатора агрегации

тромбоцитов АДФ и оказывать повреждающее действие на эндотелий артерий, особенно в микроциркуляторном русле, что будет способствовать дальнейшему повышению тромбогенного потенциала крови. Кроме этого, на фоне метаболического синдрома, также, как и на фоне СД-2, дисфункция эндотелия достигает более глубокой степени выраженности [6, 7].

Гемореологические нарушения в определенных ситуациях могут быть сами по себе основной причиной нарушений циркуляции, приводящей к ишемии мозга. Данный механизм развития ишемического НМК получил название *гемореологической микроокклюзии*. Основными критериями диагностики гемореологической микроокклюзии являются:

- 1) наличие выраженных гемореологических нарушений, изменений системы гемостаза;
- 2) минимальная выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и васкулопатии);
- 3) выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и значительными изменениями систем крови.

Гемореологические и гемостазиологические характеристики у пациентов с этим подтипом инсульта складываются из максимальных изменений реологических свойств, свертывающих и противосвертывающих при умеренных изменениях фибринолитических свойств крови.

Определенный прогресс, достигнутый в последние годы в изучении ангиогенеза в головном мозге, во многом обусловлен появлением данных о решающей роли эндотелия в этом процессе. Согласно существующим представлениям, в регуляции ангиогенеза принимают участие сосудистые эндотелиоциты и их предшественники (прогениторные клетки) [140]. В ответ на действие индукторов ангиогенеза эндотелиоциты выделяют ангиогенные молекулы, значительно отличающиеся между собой химической природой и механизмом биологического действия, но которые позволяют этим клеткам прямо или опосредованно контролировать каждый этап ангиогенеза [55]. Как правило, в

ангиогенезе выделяют 4 основные стадии: 1) активацию эндотелиоцитов с протеолитическим разрушением базальной мембраны и межклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами, коллагеназами IV типа и активаторами плазминогена; 2) миграцию и прикрепление эндотелиальных клеток; 3) их пролиферацию; 4) формирование капиллярных трубок с новой базальной мембраной, которые являются первыми кровеносными сосудами в примитивной капиллярной сети. Под влиянием индукторов ангиогенеза эндотелиоциты выходят из свойственного им состояния покоя и начинают интенсивно делиться – скорость их удвоения возрастает примерно в 100 раз. Активированные эндотелиальные клетки синтезируют и продуцируют проангиогенные факторы – вещества, вызывающие ангиогенные изменения как образующих их клеток, так и внеклеточного матрикса. В области формирования нового капиллярного ростка существующий сосуд расширяется, в нем ослабляются межклеточные связи, увеличивается проницаемость. Прекращение действия этих веществ возвращает эндотелиальные клетки в состояние покоя. Этот процесс запускается эндотелием опосредованно через фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) [69, 70, 125, 152].

В процессе ангиогенеза эндотелий продуцирует ряд факторов роста, их рецепторов и лигандов, которые контролируют основные этапы формирования клеточного состава стенки сосудов. Среди большого количества проангиогенных веществ наибольший интерес у исследователей вызывают семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста, семейство факторов роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли и некоторые другие растворимые полипептиды, которые оказались весьма эффективными регуляторами новообразования капилляров. Приоритетное место среди этих веществ, несомненно, принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), которому обычно отводится ключевая роль в ангиогенезе. Его уровень повышен только в тех тканях, где активно протекает ангиогенез, а рецепторы экспрессируются преимущественно на эндотелиоцитах близлежащих кровеносных сосудов. Каскад сигнализации, связанный с VEGF,

оказывает непосредственное воздействие на клетки эндотелия, стимулируя их рост в условиях *in vitro*. Факторы роста семейства VEGF участвуют в атеросклерозе, ангиогенезе, отеке головного мозга, нейропротекции, нейрогенезе, ангиогенезе, постишемическом восстановлении мозга и сосудов, а также в эффектах трансплантированных стволовых клеток на модели инсульта. Большинство из этих действий связаны с VEGF-A, VEGF-C и рецептором VEGF-R-2. Однако VEGF-B и VEGF-R-1 также были вовлечены в некоторых случаях. Сигнальные пути VEGF представляют собой важные потенциальные мишени для лечения острой и хронической цереброваскулярной патологии [125, 158, 159].

Геном млекопитающих кодирует 5 членов семейства VEGF, но наибольшее значение в образовании кровеносных сосудов имеют VEGF-A и VEGF-B. Первый из них существенно повышает проницаемость эндотелия, играет важную роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, второй – в деградации внеклеточного матрикса, обеспечении барьерной функции эндотелия. Все изоформы VEGF с разной аффинностью связываются с одним, двумя или тремя рецепторами группы тирозинкиназ (VEGF-R): *flt-1* (VEGF-R-1), *KDR/flk-1* (VEGF-R-2) и *flt-4* (VEGF-R-3). Они локализованы на поверхности эндотелиальных клеток или включены во внутриклеточную сигнализацию. Главным рецептором VEGF-сигнализации считается VEGF-R-2, который вовлечен в процессы выживания эндотелиальных клеток и апоптоз. В нормальных условиях рецепторы группы VEGF-R неактивны, но их экспрессия происходит под действием индукторов ангиогенеза, что приводит к включению многочисленных внутриклеточных сигнальных каскадов, индуцирующих провоспалительные реакции и запускающих ангиогенез [164, 255, 256].

VEGF-R, долгое время считавшиеся принадлежностью исключительно эндотелиальных клеток, были обнаружены и на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, что позволило рассматривать VEGF в качестве непосредственного регулятора вазомоторики. Индуцируя экспрессию DLL4 линкера Notch на T-клетках, VEGF-A обеспечивает различное поведение клеток эндотелия, которые подверглись воздействию ангиогенных стимулов. При

повреждении тканей, когда необходимо образование новых кровеносных сосудов, VEGF опосредует пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис этих клеток. Быстрое повышение уровня циркулирующего VEGF ведет к увеличению содержания NO и активации MMP-9, что приводит к вазодилатации и стимуляции ряда лиганд-рецепторных пар.

1.5. Биомаркеры, лабораторные показатели и молекулярно-генетические аспекты тромботических и геморрагических состояний при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях

В последнее время в связи с развитием молекулярной генетики интенсивно изучаются генетические аспекты развития инсульта и тромботических НМК. Тромбофилии могут быть приобретенными, связанными с действием ряда экзогенных факторов, но могут носить наследственный характер. В качестве наиболее значимых факторов такого рода обсуждаются мутации G20210A в гене *FII* (протромбин), R506Q в гене *FV* (Leiden), а также генах антитромбина III и протеина C, протеина S, тромбомодулина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена и других [11, 40, 192, 219, 224].

Кроме того, уменьшение атромбогенного потенциала сосудистой стенки зачастую связано с носительством мутации в гене *Jak2* [87, 257].

У больных с тромбозами хроническое миелопролиферативное заболевание выявляется у 10–15% больных, при этом чаще у молодых. В случае отсутствия явной причины (карцинома или цирроз печени) тромбоза абдоминальных вен следует провести скрининг на мутацию JAK2V617F [46, 47, 167].

При ИП происходит пролиферация миелоидных ростков (эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного), что является следствием активации JAK-STAT сигнального пути вследствие различных молекулярно-генетических событий. В зависимости от различной степени аллельной нагрузки может развиваться как ИП, так и первичный миелофиброз или эссенциальный тромбоцитоз.

При изучении аллельной нагрузки *JAK2V617F* количественным–методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями (ХМПН) наиболее высокая нагрузка выявлена у больных ИП ($48 \pm 26\%$), промежуточная – при ПМФ ($32 \pm 24\%$), наименьшая – при ЭТ ($26 \pm 15\%$) [47, 183, 192, 194, 210, 215].

Открытие мутации *V617F* в гене *JAK2* в 2005 г. явилось значительным прогрессом в понимании биологических и клинических особенностей Ph-негативных МПЗ.

В настоящее время методами воздействия при ИП являются: профилактика тромботических осложнений (препараты АСК); физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов (кровопускание или эритроцитаферез); циторедуктивная терапия; лечение тромботических осложнений; терапия в особых ситуациях (при беременности, хирургических вмешательствах). В качестве первой линии лечения в молодом возрасте показан интерферон-альфа, в старшей возрастной группе – гидроксикарбамид. В 15–25% случаев данные препараты имеют малую эффективность и плохую переносимость. Переход на другую линию показан в случае неэффективности или непереносимости проводимой терапии. Результаты клинических исследований доказали эффективность руксолитиниба (ингибитора цитокин-индуцированного фосфорилирования STAT 3) в купировании массивной спленомегалии и конституциональных симптомов у больных ПМФ и ИП [46, 254].

Согласно исследованиям, наличие мутации *V612F* в гене *JAK2* у пациентов с ИП повышает риск возникновения тромбозов; в частности, аллельная нагрузка более 50% была ассоциирована с более высоким риском возникновения кардиоваскулярных осложнений по сравнению с теми, у кого уровень был ниже 25% [210, 215].

Почти у всех пациентов с ИП выявляется мутация *JAK2*: в 96% случаев мутация *JAK2V617F* (14-й экзон) и в 2% наблюдений – мутация в экзоне 12-го гена *JAK2*. Мутация *JAK2V617F* также выявляется при ЭТ в 55% наблюдений и

присутствует примерно в 45–68% случаев при ПМФ, тогда как мутация в 12-м экзоне гена *JAK2* практически не встречается при ЭТ и ПМФ [33, 178, 217, 218].

Возможные причины тромботических НМК при МПЗ связаны с изменением функциональных свойств форменных клеток крови: повышением чувствительности серотониновых рецепторов тромбоцитов, увеличением уровня серотонина в плазме, повышением уровня АДФ [165, 166, 169, 193].

Рядом исследователей показано, что дисфункция тромбоцитов играет значительную роль в патогенезе цефалгического синдрома [160].

Эндотелиальная дисфункция является одним из механизмов, способствующих протромбогенезу у больных с ИП, а уровень аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* прямо коррелирует с уровнем растворимого тромбомодулина [196, 197].

Для эффективной тактики ведения пациентов с ИП основной задачей является отнесение пациента в ту или иную группу риска развития тромботических и геморрагических осложнений. В исследовании ECLAP (The European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera), посвященном использованию низких доз АСК у пациентов с ИП, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний насчитывала 41%, из них 15% – острый коронарный синдром, 8% – застойная сердечная недостаточность, 8% – ИИ, 8% – тромбоэмболия легочных артерий. Общее число тромбозов (артериальных и венозных) – 3,8 на 100 человек ежегодно [199]. В проспективном исследовании пациентов с ЭТ тромбозы встречались от 12% до 24% [195], и распространенность артериальных тромбозов встречалась в 3 раза чаще, чем венозных. Это подтверждается данными исследований с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия», а также исследованиями (Polycythemia Vera Study Group, PVSG), проведенными среди пациентов с ИП [226, 248]. В то же время, у пациентов, страдающих МПЗ, часто встречаются тромбозы селезеночных вен. В большом проспективном исследовании пациентов с синдромом Бадда–Киари и венозными тромбозами в системе портальной вены распространенность среди них МПЗ составила 41% и 31% соответственно, результаты свидетельствуют о высокой

распространенности МПЗ и мутаций JAK2V617F у пациентов с тромбозами портальной системы и демонстрируют различия в этиологии между этими заболеваниями. Кроме того, это подтверждает необходимость рутинного исследования JAK2V617F в диагностике у пациентов с тромбозами [234, 239]. Также необходимо отметить, что у пациентов с тромбозами брахиоцефальных артерий имеются тромботические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, проявляющиеся головными болями, головокружением, зрительными нарушениями, акроцианозом, эритромелалгией [129, 130, 182, 227].

Таким образом, по данным литературы, исследовательских работ, посвященных изучению и диагностике ИИ на фоне онкогематологических заболеваний, ограниченное количество. Возможно, это обусловлено недостаточной информационной базой, а также неполным обследованием пациентов в связи с отсутствием взаимодействия и преемственности в ведении этих больных гематологической, неврологической и лабораторной службами. А ведь именно раннее выявление риска тромботических и геморрагических осложнений у этой категории пациентов с коморбидной патологией определяет прогноз, а зачастую и исход таких осложнений, как ОНМК, тромбозы различной локализации, транзиторные ишемические атаки и кровотечения.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Объем и методы исследования

Исследование основывалось на клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставлении при ОНМК на фоне гематологического заболевания (ИП), а также на изучении возможных патогенетических механизмов гемореологических и гемостазиологических нарушений, дисфункции эндотелия, анализе изменения маркеров воспаления и патологического ангиогенеза, а также молекулярно-генетическом исследовании мутаций в генах, ассоциированных с нарушениями свертывания крови, с оценкой их роли в развитии тромботических и геморрагических осложнений у этой категории пациентов. Для этого на основании литературных данных 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. М.М. Танащян, руководитель 2-го неврологического отделения профессор, д.м.н. М.Ю. Максимова) 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. А.Л. Меликян) 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 2017 г.. Выполнен ретроспективный и проспективный анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставление.

Выполнен ретроспективный и проспективный анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставление.

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.).

2.2. Общая характеристика пациентов

Общее количество обследованных составило 181 пациент в возрасте от 42 до 75 лет.

Основную группу исследования 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 (на основании критериев ВОЗ 2008 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 (ЦНС);
- 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 (хроническая болезнь почек) 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 ИИ устанавливался на основании критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) по классификации подтипов ИИ [91, 142] и критериев, разработанных в ФГБНУ НЦН [77], на основании клинической картины, данных анамнеза, соматического состояния и неврологического статуса. 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.

Пациенты с ИП включались в исследование на основании критериев ВОЗ 2008 г. и оценивались по шкале ECOG (Таблица 1).

Таблица 1 – Шкала ECOG (0–4 балла). Общее состояние онкологического больного.

Баллы	Характеристика
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского).
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского).
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского).
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского).

Обследование пациентов у пациентов с ОНМК проводилось в острейшем периоде инсульта (1-е – 3-и сутки), к концу острого периода (21 день) и через 16–18 месяцев спустя, у пациентов с ИП – при плановом посещении врача и через 16–18 месяцев и включало комплексную оценку неврологической и соматической симптоматики; нейровизуализационную диагностику с привлечением высокоинформативных современных методов исследования; ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы; детальное лабораторное обследование, включающее 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.

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

Наличие информированного согласия являлось обязательным условием включения пациента в исследование.

2.3. Клиническое обследование

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

Клинические инструменты оценки (неврологические шкалы)

Для определения степени тяжести инсульта при поступлении в стационар была использована Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS). В качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита и степени функционального восстановления в конце госпитального периода всем пациентам была проведена оценка по шкале NIHSS, по индексу повседневной активности Бартель, по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale – mRS).

В качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита и степени функционального восстановления в динамике (через 16–18 месяцев) всем пациентам была проведена оценка по mRS, валидированной в ФГБНУ НЦН [72]. Когнитивные нарушения оценивали по общекогнитивному уровню при тестировании по шкале MoCa (Montreal Cognitive Assessment).

В соответствии со шкалой инсульта NIHSS выделяли легкую степень тяжести состояния (≤ 4 балла), среднюю степень тяжести (5–15 баллов), тяжелую степень (≥ 16 баллов).

При оценке уровня независимости и активности в повседневной жизнедеятельности использовали индекс Бартель, согласно которому максимальный суммарный балл составляет 100 баллов. Показатель от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов – выраженной

зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни. Значение более 80 баллов по индексу Бартела считали положительным функциональным восстановлением.

Согласно валидированной модифицированной шкале Рэнкина (mRS) значение до 2 баллов включительно считали хорошим функциональным восстановлением, в которой:

0 баллов соответствует отсутствию симптомов заболевания и ограничений жизнедеятельности;

1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять обычные повседневные обязанности;

2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности; не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи;

3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно;

4 балла – выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи;

5 баллов – грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, потребность в постоянной помощи медицинского персонала;

6 баллов – смерть больного.

Для оценки степени выраженности *цефалгического синдрома* (для пациентов, находящихся не в остром периоде ИИ) использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Интенсивность головной боли по ВАШ от 1 до 10 баллов оценивали по степени выраженности болевого синдрома.

Псевдобульбарный синдром диагностировали по наличию дисфагии, дисфонии, дизартрии с сопутствующим повышением глоточного, небного и нижнечелюстного рефлексов, положительных рефлексов орального автоматизма, насильственного смеха и плача.

Когнитивные нарушения (когнитивные расстройства – КР) оценивали по общекогнитивному уровню при тестировании по шкале МоСа и независимости в повседневной жизни. Пациенты были разделены на следующие группы: субъективные КР (субКР) – наличие когнитивных жалоб, МоСА ≥ 26 ; умеренные КР (УКР) – МоСА < 26 , независимость в повседневной жизни; деменция – МоСА < 26 , утрата независимости в повседневной жизни.

Сахарный диабет 2-го типа и курение оценивали качественно по их наличию/отсутствию.

Степень артериальной гипертонии (АГ) оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1-ой степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2-ой степени – АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3-й степени – АД $> 180/110$ мм рт. ст.

Дислипидемию определяли согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО VI пересмотр 2017) и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2016) на основании анамнестических данных, подтвержденных медицинской документацией и/или как лабораторно выявленное повышение уровня общего холестерина $> 6,0$ ммоль/л, триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, ЛПНП $> 2,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,55$ ммоль/л, подтвержденное двумя повторными результатами анализов через 7 и 14 дней.

2.4. 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.

Последними исследованиями установлена связь суммарного балла ЦМА, рассчитанная по комбинации МРТ-признаков, с когнитивными расстройствами, риском повторного инсульта и прогнозом смертности после инсульта, поэтому диагностику церебральной микроангиопатии (ЦМА) у пациентов с ИП проводили по МРТ-признакам поражения головного мозга, ассоциированных с поражением мелких сосудов [99, 110], 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: передних и задних отделах лобных, теменных, височных и затылочных долей отдельно по зонам – в юкстакортикальном (до 4 мм от границы коры с белым веществом), перивентрикулярном (до 13 мм от стенки боковых желудочков) и глубоком (зона между перивентрикулярным и глубоким белым веществом) белом веществе [139, 176].

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

Состояние БЦА головы, сосудов основания мозга и Виллизиева круга (общие, внутренние и наружные сонные артерии, позвоночные артерии, базилярная артерия, задние мозговые артерии, средние, передние мозговые артерии, интракраниальные отделы внутренних сонных артерий, верхние, передние и задние нижние мозжечковые артерии) 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.

Для измерения толщины КИМ сканировали в В-режиме правую и левую общие сонные артерии (ОСА) в продольном сечении. Далее оптимизировали ультразвуковое изображение сосуда с использованием режима увеличенного изображения. Наилучшим принималось изображение, при котором отчетливо визуализировалась трехслойная структура как передней, так и задней стенок артерии. Измерение величины КИМ проводили калиперами между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащего с просветом сосуда.

2.5. Лабораторные методы исследования

Всем больным единожды было проведено молекулярно-генетическое тестирование генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Исследование ряда гемореологических, гемостатизиологических, биохимических показателей, маркеров активности ангиогенеза, воспаления и функции эндотелия, определение аллельной нагрузки в гене Jak2V617F было выполнено дважды: у пациентов с ИИ в острейшем периоде инсульта и через 16–18 месяцев спустя, у пациентов с ИП – при плановом

посещении врача и через 16–18 месяцев. Общее количество пациентов составило 181, общее количество исследованных образцов крови – 362. Лабораторный профиль был определен по 80 показателям. В совокупности общее количество проведенных тестов, включая молекулярно-генетические, составило 56834.

Исследование биоматериала проводилось 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 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). Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008.

Методы исследования и показатели

В рамках стандартного лабораторного обследования и в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи всем пациентам определяли параметры общего анализа крови, стандартные коагулологические и биохимические показатели, 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 Olimpus SX-100 (Olympus, Япония). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) измеряли по методу Панченкова (Таблица 2).

Биохимические показатели (Таблица 2), 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),
- мочевины (ммоль/л),
- холестерин (ммоль/л),
- триглицериды (ммоль/л),
- ЛПВП (ммоль/л),
- ЛПНП (ммоль/л),
- СРБ (нмоль/л)

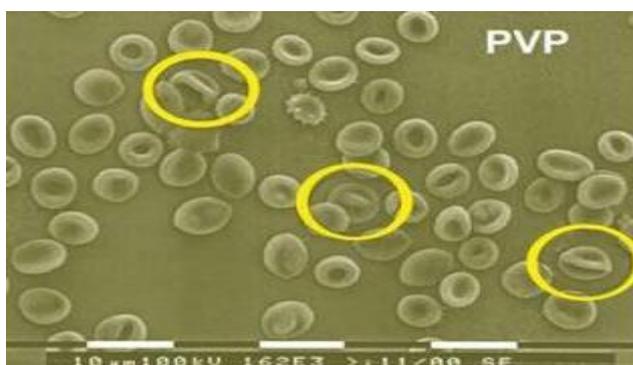
измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I с ион-селективным электродным блоком (ThermoFisher, Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и калий-натриевых электродов ThermoFisher (Финляндия). Контроль качества исследований осуществляли с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости.

Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом. Для исследования уровня ЛПНП и ЛПВП применялся колориметрический метод прямой энзиматической элиминации. Общий холестерин измеряли колориметрическим энзиматическим методом Илька, триглицериды – энзиматическим методом,

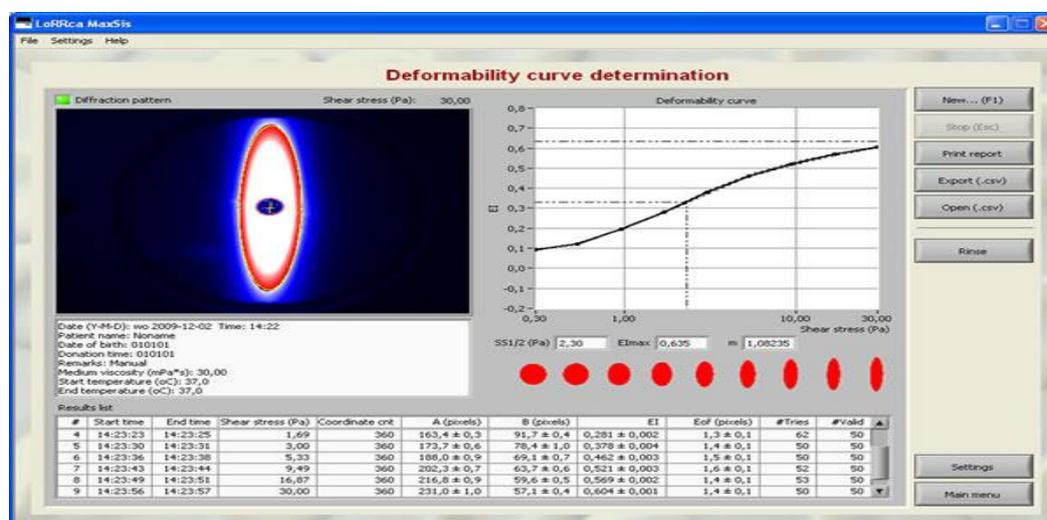
основанном на реакции гидролитического расщепления под действием липазы. Уровень креатинина определяли по методу Яффе, уровень мочевины – уреазным методом, мочевой кислоты – уриказным, энзиматическим методом, СРБ – иммунотурбодиметрическим методом. Определение калия и натрия в крови осуществляли ионоселективным анализом на электродном блоке.

Реологические характеристики эритроцитов (Таблица 2) 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 (γ -dis, у.е.) – параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов, и деформируемость эритроцитов (D_{max}, у.е.). В основе метода лежит использование геометрии течения Куэтта с неподвижной головкой и вращающимся цилиндром (стаканом) для создания простого сдвигового течения. Тонкий слой суспензии эритроцитов распределяется между двумя концентрическими цилиндрами. Вращение внешнего цилиндра (стакана) вызывает деформацию (удлинение) эритроцитов. С помощью видеокамеры снимаются показатели дифракции лазерного луча, который фиксирует данную деформацию, с последующим компьютерным анализом полученных данных. В цельной крови определяются различные показатели агрегации эритроцитов путем измерения отраженного сигнала. Лазерный диод, установленный в функциональной головке, используется как источник света, отраженный сигнал детектируется фотодиодом. Анализатор LoRRca осуществляет автоматическое измерение красных кровяных клеток (эритроцитов), деформируемость эритроцитов оценивается в виде индекса удлинения эритроцитов (ИУЭ) как непрерывная функция осмолярного давления суспензионной среды. Информация о форме и положении эритроцитов относительно оси осмолярности в графике осмосканера позволяет судить как о деформируемости клеток (при заданном стрессовом пороге), так и о внутриклеточной вязкости и величине поверхностного объема эритроцитов. Программа элонгации индекса эритроцитов выдает данные по стресс-зависимости

(кривая деформируемости эритроцитов) и зависимости от времени воздействия (тест на стабильность) (Рисунок 1а, 1б).



а



б

Рисунок 1(а, б) – Пример кривой деформируемости эритроцитов на агрегометре LORRCA.

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) проводили параллельно на 2 анализаторах (двойной стандарт): в плазме крови на лазерном агрегометре Биола (Биола, Россия) и в цельной крови на импедансном агрегометре Multiplate (Roche Diagnostic, Германия).

Агрегационную способность тромбоцитов в цитратной плазме крови оценивали на 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).

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

Для исследования АТ на агрегометре Биола обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием цитратной крови в течение 10 минут при 800 об/мин. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) получали путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут. Время регистрации агрегации составляло 10 минут. Результаты АТ выражали в процентах (%), отражающих степень светопропускания плазмы после добавления к ней индуктора АТ. Светопропускание БТП принимается за 100%, ОТП – за 0%. (Рисунок 2).

Параллельно с исследованием АДФ- и адреналин-индуцированной АТ в плазме крови проводилось определение АТ в цельной крови при помощи импедансного агрегометра Multiplate (Roche Diagnostic, Германия). Принцип метода заключается в регистрации микротоков, протекающих в специальном электродном блоке, при погружении его в образец крови. При этом измеряется изменение импеданса (сопротивления) системы электродов. Увеличение импеданса прямо пропорционально тромбоцитарной массе, осажденной на электродный блок. Кинетика импеданса позволяет количественно судить о кинетике процесса агрегации. Первоначальный контакт электродов с образцом крови приводит к образованию на них монослоя тромбоцитов. Затем при добавлении агонистов (АДФ, адреналин, ристоцитин и др.) происходит постепенная агрегация тромбоцитов на электродах, которая и приводит к характерным изменениям электрических свойств системы.

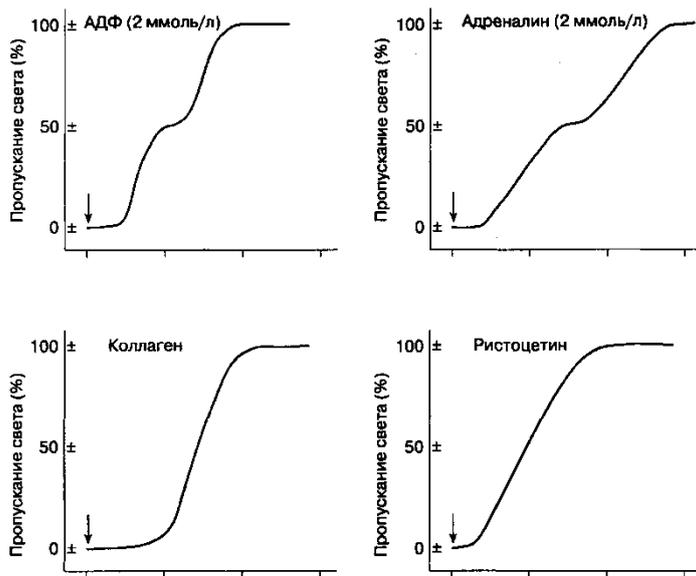


Рисунок 2 – Примеры кривых агрегации тромбоцитов под действием разных индукторов агрегации на агрегометре «Биола».

Показатели системы гемостаза 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.

Измеряли (Таблица 2):

- концентрацию фибриногена (ФГ, г/л) по методу Клауса,
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с),
- протромбиновое время (ПВ, с) с выражением результатов в виде международного нормализованного отношения (МНО),
- содержание D-димера (нг/мл) иммунотурбидиметрическим методом,
- активность плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%) с субстратными дефицитными плазмами,
- антиген фактора Виллебранда (ФВ, %) и активность фактора Виллебранда (А-ФВ, %) методом иммунотурбидиметрии,
- активности антитромбина-III (АТ-III, %), плазминогена (PLG, %), α_2 -антиплазмина (PL-IN, %) методом с хромогенным субстратом,

- активность протеина C (PC, %) с добавлением экстракта яда *Agkistrodon contortrix contortrix*,
- активность протеина S (PS, %) с дефицитной плазмой по протеину S.

Определение цитокинов, маркеров воспаления, функции эндотелия и показателей активности ангиогенеза (Таблица 2):

- сосудистого эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A, пг/мл),
- фактора роста фибробластов-b (bFGF, пг/мл),
- трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 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 (pTM, нг/мл),
- молекул межклеточной адгезии (sICAM, sVCAM),
- активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI, %),
- фактора некроза опухоли альфа (TNF- α , пг/мл),
- интерлейкинов-1 β и 6 (IL-1 β , пг/мл, IL-6, пг/мл),
- эндотелина-1 (пг/мл),
- оксида азота (NO, мкмоль/л) по разности концентрации нитратов (NO₃⁻, мкмоль/л) и нитритов (NO₂⁻, мкмоль/л)

в сыворотке/плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. 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.

Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии проводили однократно.

Комплексный генетический анализ состоял из определения генетических полиморфизмов в 12 генах, ассоциированных с риском развития тромбофилии:

- полиморфизм в гене протромбина, F2: 20210 G>A,
- полиморфизм в гене фактора 5 (мутация Лейдена), F5: 1691 G>A,
- полиморфизм в гене фактора 7, F7: 10976 G>A,
- полиморфизм в гене активированного фактора 13 (фибриназа), F13A1: 103 G>T,
- полиморфизм в гене фибриногена бета FGB: -455 G>A,
- полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена, PAI-1: -675 5G>4G,
- полиморфизм в гене интегрин альфа (гликопротеин Gp1a), ITGA2: 807 C>T,
- полиморфизм в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a), ITGB3: 1565 T>C,
- полиморфизм в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 677 C>T,
- полиморфизм в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 1298 A>C,
- полиморфизм в гене метионин-синтазы, MTR: 2756 A>G,
- полиморфизм в гене 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 повышения надежности типирования в этих наборах используется модификация метода примыкающих проб:

- сиквенс-специфичные типизирующие олигонуклеотиды;
- одновременная гибридизация с двумя альтернативными типизирующими зондами, меченными различными флуорофорами, что позволяет определять оба варианта искомой последовательности в одной пробирке. Для выделения ДНК использовали смесь для выделения «Проба-рапид-генетика» (ДНК-Технология, Россия).

С целью подтверждения диагноза истинной полицитемии единожды проводилось качественное молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации V617F в гене *JAK2* и дважды количественное определение аллельной нагрузки с помощью тест-системы ГеноТехнология (Россия) с использованием аллель-специфических праймеров (зондов). «Аллельная нагрузка *Jak2*V617F-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. Определение экспрессии мутантной формы V617F гена *JAK2*-киназы основано на двух последовательных операциях: выделение тотальной ДНК из клинических образцов и проведение реакции амплификации в режиме реального времени, совмещенной с детекцией продуктов реакции. 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 гена *JAK2* 617F.

Все молекулярно-генетические исследования проводили на ПЦР-амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия).

Таблица 2 – Сводная таблица лабораторных показателей, методов исследования, наборов реагентов и оборудования, использованных в исследовании

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты (фирма производитель)
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	Импедансный с лазерным модулем проточной цитометрии	Гематологические анализаторы Nihon Konden MEK 7222/8222 (Япония)	Nihon Konden Firenze S.r.l., Италия
Гематокрит, %			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$			
Лейкоциты, $\times 10^9/л$			
Тромбоциты, $\times 10^9/л$			
СОЭ, мм/ч	По Панченкову	Капилляр, штатив для СОЭ	Цитрат натрия (5%)
Общие биохимические показатели			
Калий, ммоль/л	Ион-селективный	Автоматический биохимический анализатор Konelab 30 I prime (Финляндия)	ThermoFisher (Финляндия)
Натрий, ммоль/л	Ион-селективный		
Кальций ионизированный, ммоль/л	Ион-селективный		
Глюкоза, ммоль/л	Биохимический (гексокиназный)		ThermoFisher (Финляндия)
Мочевина, ммоль/л	Биохимический (уреазный)		Randox (Великобритания)
Креатинин, мкмоль/л	Биохимический (метод Яффе)		ThermoFisher (Финляндия)
Мочевая кислота, ммоль/л	Биохимический (энзиматический, уриказный)		Randox (Великобритания)
Холестерин, ммоль/л	Биохимический (энзиматический, по Ильке)		Randox (Великобритания)
Триглицериды, ммоль/л	Биохимический (энзиматический, гидролитическое расщепление под действием липазы)		Randox (Великобритания)
ЛПНП, ммоль/л	Биохимический (колориметрический, прямой энзиматической элиминации)		Randox (Великобритания)
ЛПВП, ммоль/л	Биохимический (колориметрический, прямой энзиматической элиминации)		Randox (Великобритания)

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты (фирма производитель)	
Реологические характеристики эритроцитов				
Деформируемость эритроцитов (Dl_{max}), у.е.	Лазерная дифракционная эктацитометрия	Лазерно-оптический ротационный анализатор эритроцитов LORRCA (Mechatronics, Нидерланды)	Поливинилпирролидон, PanReac AppliChem (Испания)	
Амплитуда агрегации (A_{mp}), у.е.	Лазерно-оптический с силлектрометрией (измерением показателей обратного рассеивания эритроцитов)			
Время образования монетных столбиков (T_f), с				
Время образования трехмерных агрегатов (T_s), с				
Индекс агрегации (A_i)				
Скорость полной дезагрегации (γ -dis), у.е.				
Свертывающая система				
АДФ-АТ, %	Лазерная и импедансная агрегометрия	Агрегометры тромбоцитов «Биола» и «Multiplate»	Индуктор АДФ: РЕНАМ (Россия); одноразовый картридж Verum Diagnostica (Германия)	
Адр-АТ, %			Индуктор адреналин: РЕНАМ (Россия); одноразовый картридж Verum Diagnostica (Германия)	

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты
Свертывающая система			
Фибриноген, г/л	По Клаусу	Автоматическ ие коагулометры ACL Elite Pro (США)	Instrumentation Laboratory (США)
ПВ, с	По времени образования сгустка после добавления в плазму тканевого фактора		
МНО	Расчетный		
АЧТВ, с	С синтетическими фосфолипидами		
Фактор V свертывания (активность), %	По времени свертывания в тесте смеси разведенной исследуемой и субстратной дефицитной по искомому фактору плазм		РЕНАМ (Россия)
Фактор VII свертывания (активность), %			
Фактор VIII свертывания (активность), %			
Фактор XII свертывания (активность), %			
D-димер, нг/мл	Иммунотурбидиметри я Латексная микроагглютинация		Instrumentation Laboratory (США)
Тканевой фактор (ТФ), пг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)		Плащечный ридер VICTOR 2 (Perken Elmer, США)
Противосвертывающая система			
Антитромбин III (АТ-III, активность), %	Ингибирование тромбина комплексом АТIII-гепарин	Автоматическ ий коагулометр ACL Elite Pro (США)	РЕНАМ (Россия)
Протеин С (РС, активность), %	С хромогенным субстратом (с активатором из яда Agkistrodon contortrix)		
Протеин S (PS, активность), %	С дефицитной плазмой по PS, активатором PS, тромбопластином и кальцием		Instrumentation Laboratory (США)

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты
Система фибринолиза			
Тканевой активатор плазминогена (t-PA), нг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плащечный ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Technoclone (Австрия)
Плазминоген, активность (PLG), %	С хромогенным субстратом (с избытком плазмينا)	Автоматический коагулометр ACL Elite Pro (США)	РЕНАМ (Россия)
α_2 -антиплазмин, активность (P1-IN), %	С хромогенным субстратом (комплекс со стрептокиназой)		РЕНАМ (Россия)
Ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 (PAI-1), нг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плащечный ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Technoclone (Австрия)
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза активность (TAFI), %	Иммуноферментный ELISE (ИФА)		Sekisui Diagnostics (American Diagnostica) США
Соотношение t-PA/PAI-1	Расчетный		
Функция эндотелия			
ADAMTS-13, мкг/л	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плащечный ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Technoclone (Австрия)
Гомоцистеин, нмоль/л	Иммунохемилюминисценция	Immulite 2000 Siemens, США	Siemens, США
ФВ (антиген), %	Иммунотурбидиметрия (с реагентом, содержащим антитела к ФВ)	Автоматический коагулометр ACL Elite Pro (США)	Instrumentation Laboratory (США)
ФВ (активность), %	Латексный иммуноанализ		
Ристоцитиновая активность ФВ, % (РКА:ФВ), %	Лазерная агрегометрия, (аглотинация тромбоцитов под действием ристоцитина)	Агрегометр тромбоцитов «Биола»	Индуктор ристоцитин РЕНАМ (Россия)

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты
Растворимый тромбомодулин (растворимый рецептор CD141), рТМ, нг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плассечный ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Cloud-Clone Corp. (США, Китай)
Эндотелин-1, пг/мл	Иммунофермент-ный ELISE (ИФА)	Плассечный ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Cloud-Clone Corp. (США, Китай)
NO ₂ ⁻ (Нитрит), мкмоль/л	Ферментное превращении нитрата в нитрит под действием фермента нитратредуктазы		R&D Systems (США, Китай)
NO ₃ ⁻ (нитрат), мкмоль/л	Ферментное превращении нитрата в нитрит под действием фермента нитратредуктазы		
NO (оксид азота), мкмоль/л	Ферментное превращении нитрата в нитрит под действием фермента нитратредуктазы		

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты
Цитокины, маркеры воспаления и показатели активности ангиогенеза			
СРБ, нмоль/л	Иммунотурбидиметрия	Автоматический биохимический анализатор Konelab 30 I prime (Финляндия)	Randox (Великобритания) Широкодиапазонный и/или высокочувствительный
IL-1 β (интерлейкин-1 β), пг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плащечный ИФА-ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	Вектор-Бест (Россия)
IL-6 (интерлейкин-6), пг/мл			Вектор-Бест (Россия)
Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), пг/мл			Вектор-Бест (Россия)
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	Иммуноферментный ELISE (ИФА)	Плащечный ИФА-ридер VICTOR 2 Perken Elmer (США)	eBioscience (Bender MedSystems Австрия)
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), пг/мл			eBioscience (Bender MedSystems Австрия)
TGF- β 1 (трансформирующий ростовой фактор), пг/мл			eBioscience (Bender MedSystems Австрия)
20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), пг/мл			Sayman Ataxia (Индия)
15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (15-НЕТЕ), пг/мл			Sayman Ataxia (Индия)
Молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), нг/мл			eBioscience (Bender MedSystems)
Молекулы межклеточной адгезии (sVCAM-1), нг/мл			eBioscience (Bender MedSystems)

Таблица 2 – продолжение

Показатель	Метод исследования	Анализатор	Реагенты
Молекулярно-генетические исследования			
Мутация V617F в гене <i>JAK2</i> , качественно	Метод ПЦР в режиме «реального времени»	ДТ-лайт (НПО «ДНК-Технология») (Россия)	Тест-системы для выделения и амплификации ООО «ГеноТехнология» (Россия)
Мутация в гене V617F <i>JAK2</i> , % количественно (аллельная нагрузка)			
Ген протромбина, F2: 20210 G>A	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		Набор «Рapid – генетика» для выделения ДНК и набор «Кардиогенетика тромбофилия» (ДНК-Технология Россия)
Ген фактора 5 (мутация Лейдена) F5:1691 G>A	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген фактора 7, F7:10976 G>A	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген активированного фактора 13 (фибриназа), F13A1: 103 G>T	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген фибриногена-бета, FGB: -455 G>A	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген ингибитора активатора плазминогена, PAI-1:-675 5G>4G	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген интегрин альфа (гликопротеин Gp1a), ITGA2: 807 C>T	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a), ITGB3: 1565 T>C	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 677 C>T	Метод ПЦР в режиме «реального времени»	Набор «Рapid – генетика» для выделения ДНК и набор «Метаболизм фолатов» (ДНК-Технология Россия)	
Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы, MTHFR: 1298 A>C	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген метионин-синтазы, MTR: 2756 A>G	Метод ПЦР в режиме «реального времени»		
Ген метионин-синтазы-редуктазы MTRR: 66 A>G,	Метод ПЦР в режиме реального времени		

2.6. 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 (χ^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 диагностических маркеров проводили по уравнению логистической модели диагностики:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}}, \text{ где}$$

P – вероятность наличия исследуемого осложнения или события;

e – экспонента ($\approx 2,71828$);

$Z = \text{константа} + B1 \times \chi1 + B2 \times \chi2 + B3 \times \chi3 + B4 \times \chi4$ и т.д. – линейная функция экспоненты;

B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчёта линейной функции экспоненты;

$\chi1$ – предиктор 1, $\chi2$ – предиктор 2, $\chi3$ – предиктор 3; $\chi4$ – предиктор 4 и т.д.

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1. Основные демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта

Общее количество обследованных больных составило 181 в возрасте от 42 до 75 лет. В основную группу вошли 68 пациентов (группа I) с ИИ на фоне ИП. Для оценки особенностей ИИ при коморбидной патологии было сформировано 2 группы сравнения (по цереброваскулярному заболеванию и по гематологической патологии): 59 пациентов с ИИ без ИП (группа II) и 54 пациента с установленным диагнозом ИП без инсульта (группа III).

Пациенты в основной группе и в группах сравнения статистически значимо не различались 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 3).

Таблица 3 – 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. Частота встречаемости и выраженность сосудистых процессов были оценены во всех группах пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Основные сосудистые заболевания у обследованных пациентов

Сосудистые процессы	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
АГ, n (%):				<0,001	0,015
да	68 (100)	46 (78)	49 (91)		
нет	0 (0)	13 (22)	5 (9)		
по степени АГ, %:				<0,001	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	<0,001
да	37 (55)	40 (68)	6 (12)		
нет	31 (45)	19 (32)	48 (88)		
по степени стеноза, %:				<0,001	0,019
> 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	<0,001

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

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 – 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 1 группе в 3% случаев, в группе 3 – у 4% больных, при 42% больных в группе 2. Т.е. в отличие от больных с ИП, в группе сравнения с ИИ без коморбидной гематологической патологии наиболее часто встречалась АГ 2 и 3 степени (в 39 и 42 % случаев соответственно), и только у 19% регистрировалась АГ 1 степени (Рисунок 3).

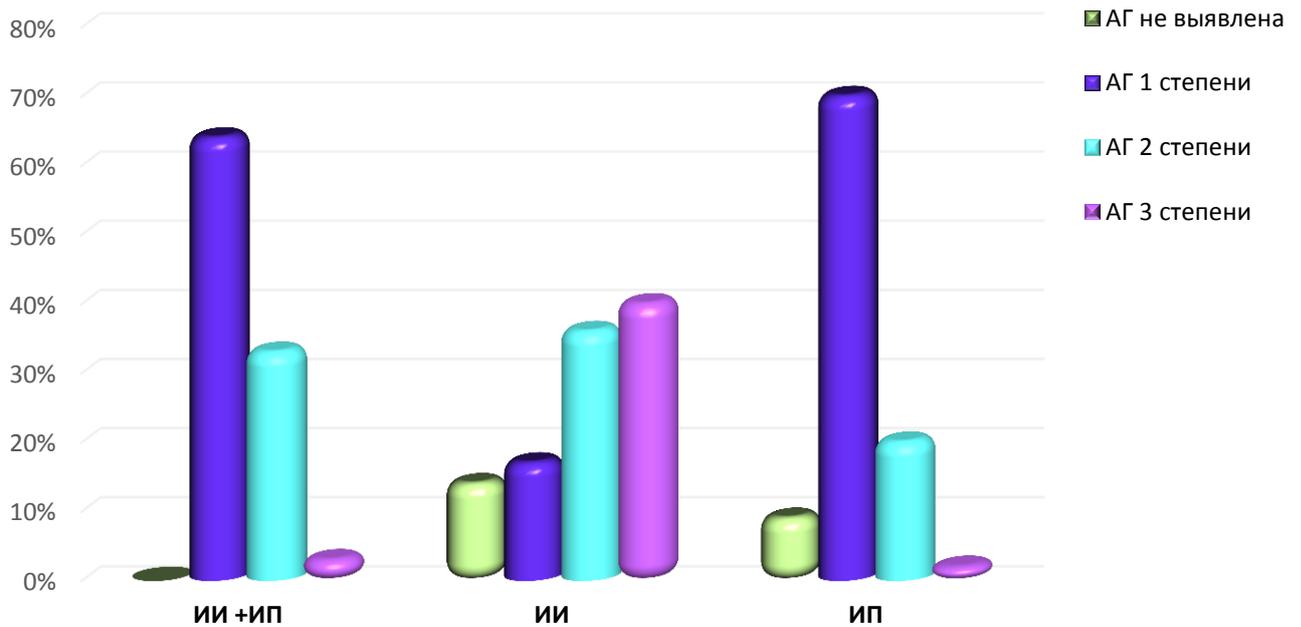


Рисунок 3 – Наличие и степень артериальной гипертонии у обследованных пациентов

По анамнестическим данным, АГ с частыми и тяжелыми кризами встречалась только в группе пациентов с ИИ без ИП, при этом длительность АГ, как и приверженность к лечению, была выше у пациентов с ИИ и ИП. Большинство больных во всех группах использовали двухкомпонентную гипотензивную терапию. Три и более гипотензивных препарата в группе пациентов с ИИ и ИП принимали 2 (4%) человека, с ИИ – 7 (9%) человек, с ИП – 1 (2%) человек.

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 гематологической патологии; 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%, тогда как в группе с ИИ без коморбидной патологии встречалась у 6% пациентов с атеросклерозом (Таблица 4, Рисунок 4).

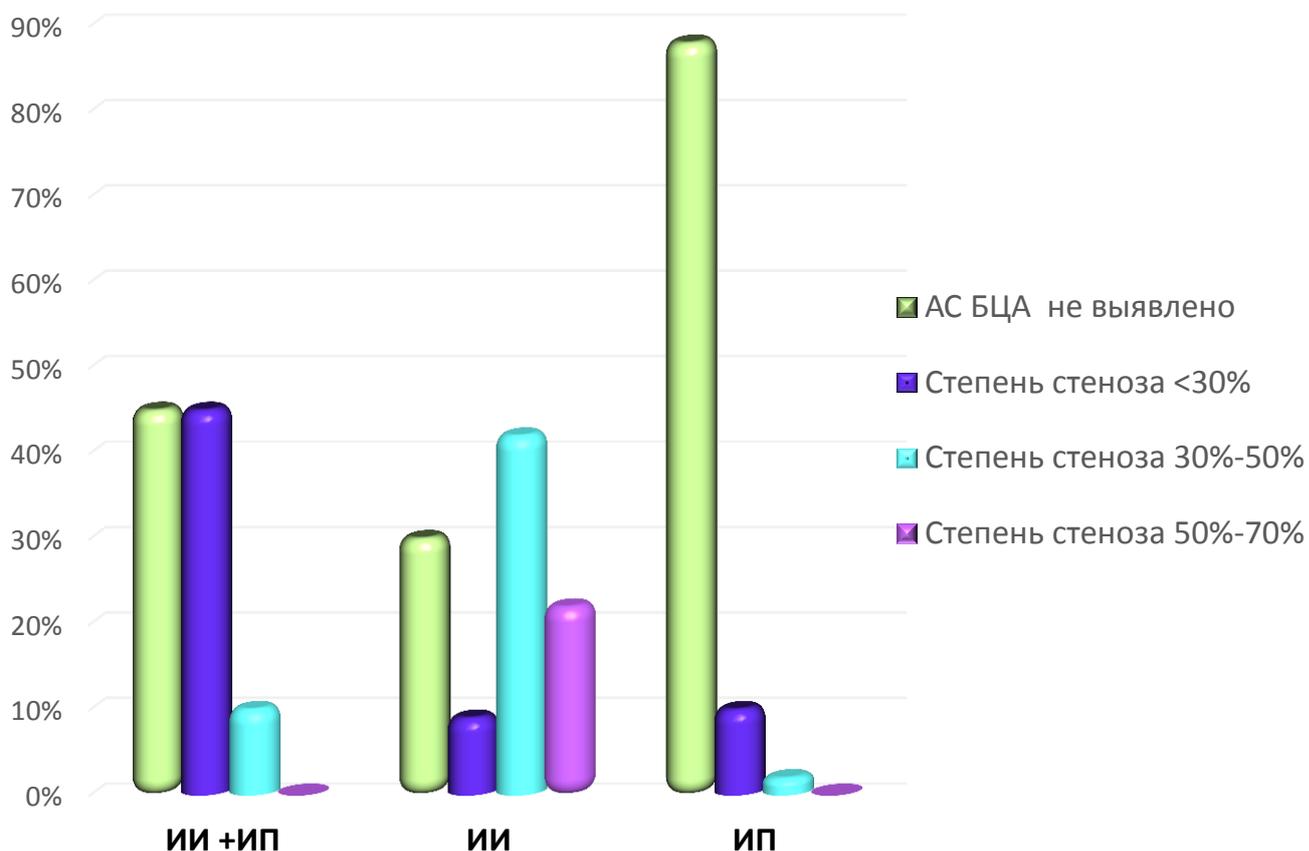


Рисунок 4 – Наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий и степень стеноза у обследованных пациентов

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 (Рисунок 5).

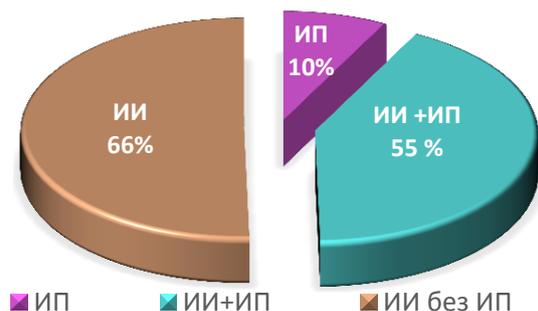


Рисунок 5 – Сочетание атеросклероза БЦА и АГ у обследованных пациентов

При анализе анамнестических данных выявлено, что на догоспитальном этапе из 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, 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. При этом 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, возможно, у пациентов с ИП обусловленной функциональными изменениями тромбоцитов. Статины принимали часть пациентов (17%) только в группе без гематологической патологии (Таблица 5).

Таблица 5 – 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.

3.2. Характеристика и симптомокомплекс фонового заболевания у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта

Фоновый патологический процесс у пациентов основной группы был представлен ИП с развитием в некоторых случаях симптомов опухолевой интоксикации, гриппоподобного синдрома, связанного с приемом циторедуктивной терапии и подагрическим синдромом с различными формами артралгии, обусловленным повышенным распадом гранулоцитов и нарушением уратного обмена [46].

Характеристика пациентов с ИП по шкале ECOG представлена в таблице 6. Большинство пациентов с ИП в остром периоде инсульта имели оценку 3 и 4 балла, тогда как пациенты с ИП без ИИ в основном 1 и 2 балла. Разница в балльной оценке по шкале онкологического больного между группами пациентов с ИП с ИИ и без него преимущественно связана не с онкологическим процессом, а с развитием ИИ.

Таблица 6 – Характеристика пациентов с истинной полицитемией по шкале ECOG

Группы пациентов	Баллы по шкале ECOG (0–4 балла)				
	0	1	2	3	4
ИИ+ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	0 (0)	11 (16)	29 (43)	28 (41)
ИП (n = 54), n (%)	2 (4)	11 (20)	38 (70)	3 (6)	0 (0)

Синдромы, характерные для ИП, выявлялись у пациентов и в группе с острым ИИ и были представлены соответствующим симптомокомплексом, включавшим эритремию, тромбоцитоз, лейкоцитоз, наличие JAK2V617F мутации и ее высокой аллельной нагрузки, эритромелалгию, гепатоспленомегалию. Выявлены статистически значимые различия по более выраженному тромбоцитозу у пациентов с ИП в остром периоде ИИ и чаще встречающейся гиперволемии у больных без НМК; характерный для пациентов с ИП определенный «habitus» (стойкая гиперемия лица) выявлялся у 72% в группе с ИИ и у 86% в группе без ИИ. (Таблица 7).

Таблица 7 – Наличие симптомокомплекса, обусловленного гематологическим заболеванием у обследованных пациентов

Показатель	ИИ+ИП (n = 68)	ИП (n = 54)	p
Гемоглобин, г/л, Md [Q ₁ ; Q ₃]	174 [165; 198]	179 [166; 205]	0,956
Гематокрит, %, Md [Q ₁ ; Q ₃]	47 [44; 50]	49 [44; 50]	0,452
Эритроциты, ×10 ¹² /л, Md [Q ₁ ; Q ₃]	5,7 [5,4; 6,1]	5,4 [5,1; 6,0]	0,812
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, Md [Q ₁ ; Q ₃]	9,0 [8,5; 9,5]	9,4 [8,8; 9,8]	0,121
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, Md [Q ₁ ; Q ₃]	613 [595; 628]	453 [429; 482]	0,027
JAК2 (наличие), %	100	99	0,443
Эритромелалгия, %	38	35	0,888
Гепатоспленомегалия, %	18	14	0,862
Гриппоподобный синдром, %	28	20	0,450
Подагрический синдром, %	24	27	0,740
Интоксикационный синдром, %	9	10	1
Плетора, %	72	86	0,129
Кожный зуд, %	20	22	1

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами

Из анамнеза известно, что лечение ИП большинства пациентов – у 93 (77%) проводилось гидроксимочевинной и ее аналогами в средней дозе 0,7 г/сут. Препараты интерферона применялись у 19 пациентов (16%), средняя доза – 8,5 млн/нед; алкилирующие противоопухолевые средства – у 4 (3%) пациентов; 6 (7%) больных с ИП и ИИ противоопухолевой терапии не получали (Рисунок 6). Эритроцитоз проводился у 114 (93,4%) пациентов с частотой от 1 до 8 процедур в год.

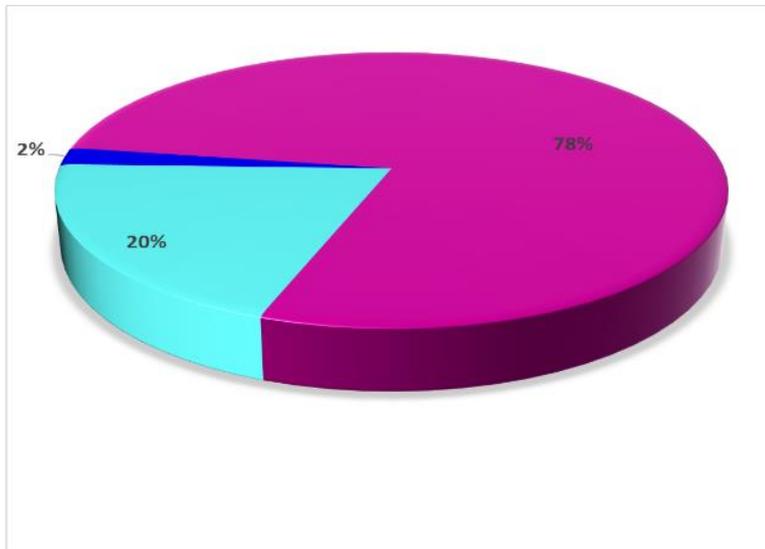


Рисунок 6 – Циторедуктивная терапия у пациентов с истинной полицитемией а) I – я группа б) III-я группа

3.3. Клинические характеристики результаты инструментальных исследований у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта

У всех больных нарушение мозгового кровообращения 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 (основная группа), и 59 пациентов с ИИ без сопутствующей гематологической патологии (группа сравнения).

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 8).

Тяжелая степень неврологических нарушений при ИИ была выявлена у 16 больных с ИП (24%) и несколько, но значимо реже – у 11 (19%) пациентов без ИП; средняя степень тяжести определена у 35 больных с ИП (51%) и существенно чаще – у 36 больных (61%) без коморбидной гематологической патологии. У 17 больных с ИП (26%) 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 и составила 70 [59; 76] баллов в группе пациентов с ИИ и ИП и 72 [62; 75] балла у пациентов с ИИ без ИП.

Таблица 8 – 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 ₁ ; Q ₃]	12 [5; 20]	13 [6; 18]	0,221
Неврологические нарушения легкой степени (n, %)	17 (25)	12 (20)	0,636
Неврологические нарушения средней степени (n, %)	35 (51)	36 (61)	
Тяжелые неврологические нарушения (n, %)	16 (24)	11 (19)	
Оценка по индексу Бартель, Md [Q ₁ ; Q ₃]	70 [59;76]	72 [62; 75]	0,372

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

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.

Оглушение и психомоторное возбуждение достаточно часто (в 66% случаев при ИП и в 54 % без ИП) являлись начальными симптомами инсульта. Другие общемозговые симптомы – головная боль, тошнота, рвота, менингеальный синдром – встречались реже: в 22 и 23% случаев соответственно группам.

Из очаговых симптомов нарушение глазодвигательной иннервации – полушарный парез взора – наблюдался наряду с грубыми общемозговыми и очаговыми признаками с равной частотой в обеих группах пациентов (32 и 34%). Поражение других черепных нервов ограничивалось нарушением иннервации лицевого и подъязычного нервов. В большинстве наблюдений отмечался парез лицевой мускулатуры с преобладанием поражения иннервации нижнего отдела лицевой мускулатуры, и лишь изредка наблюдались симптомы поражения верхней ветви лицевого нерва (8 больных с ИП и 5 больных без ИП). Изолированного нарушения иннервации подъязычного нерва отмечено не было. Нарушение иннервации подъязычного нерва всегда сочеталось с нарушением иннервации лицевого нерва.

Наиболее постоянными симптомами в острой стадии инсульта были двигательные расстройства (Таблица 9). Они наблюдались у большинства больных как в основной, так и в группе сравнения, и являлись ведущими неврологическими нарушениями. Грубые гемипарезы и гемиплегии выявлены у 27 и 29% пациентов соответственно.

Нарушения мышечного тонуса также являлись наиболее частым неврологическим признаком. В большинстве случаев (72 и 75%) в острой стадии инсульта развивалось так называемое раннее повышение мышечного тонуса. Оно возникало сразу или в пределах ближайших 2–5 дней после инсульта.

Нарушения речи наблюдались в обеих группах пациентов практически в равной степени – у 45 (66%) пациентов в основной группе и у 35 (60%) больных в группе сравнения. Тотальная афазия имела место у 6 пациентов с коморбидной гематологической патологией и в 10 наблюдениях у пациентов в группе сравнения, смешанная – в 12 и 9 случаях соответственно, в 2 и 4 случаях – сенсорная афазия, моторная афазия – в 12 и 7 случаях, в остальных 4 и 3 –

корковая дизартрия. Глобальные расстройства речи сочетались с грубыми очаговыми и общемозговыми симптомами. Статистически значимых различий между группами пациентов по основным неврологическим симптомам у пациентов в острой стадии НМК выявлено не было.

Таблица 9 – Основные неврологические симптомы и синдромы у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта

Симптомы и синдромы	ИИ+ИП (n =68)	ИИ(n = 59)	p
Общемозговые симптомы, %:			
головная боль	55 (81)	41 (76)	0,663
несистемное головокружение	41 (60)	35 (65)	0,752
тошнота и рвота	37 (54)	31 (57)	0,888
нарушение сознания	10 (15)	8 (15)	0,806
судорожные приступы	2 (3)	2 (4)	1
Менингеальный синдром, %	7 (10)	6 (11)	0,888
Глазодвигательные нарушения, %	42 (62)	32 (59)	0,920
Гемипарез, n (%):			0,824
нет	4 (4)	3 (5)	
умеренный	48 (69,2)	39 (66)	
грубый	16 (26,8)	17 (29)	
Нарушения мышечного тонуса, n (%)	47(72)	44 (75)	0,177
Афазия, n (%):	45 (66)	35 (60)	1
тотальная	6 (8)	8 (14)	
смешанная	18 (27)	11(18)	
моторная	13 (19)	9(15)	0,712
сенсорная	3 (5)	4(7)	
корковая дизартрия	5 (7)	3(5)	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

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. К обширным относили инфаркты, которые распространялись на весь бассейн артерий каротидной системы; к большим – инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн одной из церебральных артерий, а также крупные инфаркты, распространяющиеся на бассейны нескольких ветвей церебральных артерий; к средним – инфаркты, локализующиеся в пределах бассейна отдельных ветвей этих артерий. Обширные инфаркты не встречались как в группе ИИ с ИП, так и в группе без ИП. 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% (Таблица 10).

Таблица 10 – Размер очагового поражения по результатам МРТ головного мозга у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта

Группа пациентов	Размер ишемического очага поражения головного мозга			
	Обширный	Большой	Средний	Малый
ИИ+ИП (n = 68), n (%)	–	13 (19)	22 (32)	33 (49)
ИИ (n = 59), n (%)	–	14 (23)	24 (41)	21 (36)

3.3.1. Особенности ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта

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 < 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 поражения мозга стенозирующий процесс был минимальным (от 9 до 20%) и отсутствовали атеросклеротические бляшки.

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 (Таблица 11).

В подгруппе 2 с малыми очагами поражения острый ИИ в 72% случаев 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 11 – Выраженность сосудистых процессов у пациентов с тромботической окклюзией БЦА (ТО-БЦА) и с ИИ по типу гемореологической микроокклюзии (ГМО) 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 7а, 7б). 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.

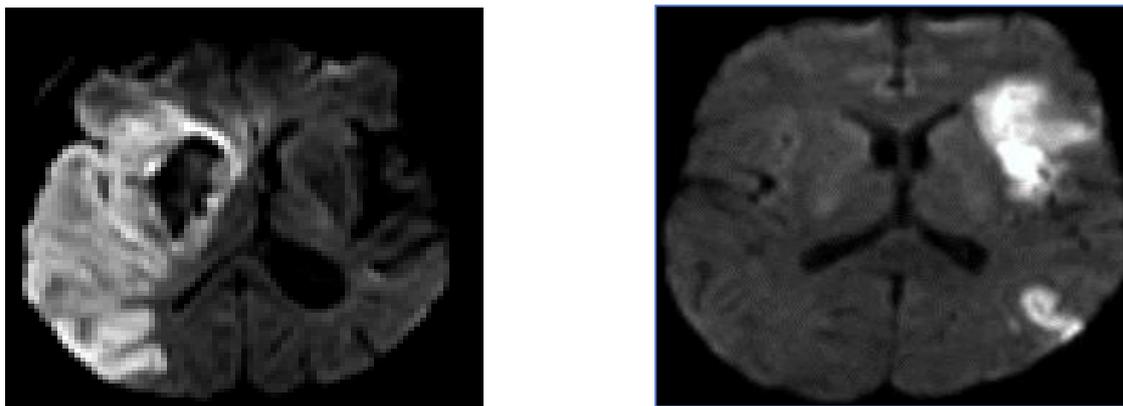


Рисунок 7 – Острый инфаркт в полушарии большого мозга (по данным диффузионно-взвешенной МРТ)

7а. 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

7б. 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.

ТО-БЦА возникала вследствие тромбоза сосудов каротидной системы в 30 (86%) случаев, а в вертебрально-базилярной системе – у 5 пациентов (14%) (Таблица 12). Развитие заболевания в 20% случаев характеризовалось относительно медленным, постепенным нарастанием неврологической симптоматики, в то время как апоплектиформный тип начала инсульта встречался у 80% пациентов в этой подгруппе.

Таблица 12 – Сосудистый бассейн возникновения тромботической окклюзии брахиоцефальных артерий

Сосудистый бассейн	ТО-БЦА (n = 35)
Каротидная система, n (%)	30 (86)
Вертебрально-базилярная система, n (%)	5 (14)

Среди пациентов с ТО-БЦА преобладали больные с тромбозом каротидной системы одной из ВСА, причем чаще пораженной оказывалась зона левой СМА (Таблица 13).

Таблица 13 – Локализация тромбоза в бассейне артерий каротидной системы у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в подгруппе с ТО-БЦА

	Сосуды каротидной системы	
	Левая СМА	Правая СМА
ТО-БЦА, n (%)	7 (20)	28 (80)

Таким образом, при истинной полицитемии тромботическая окклюзия БЦА развивалась при отсутствии тяжелого кризового течения АГ, выраженных атеросклерозов 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.

По клиническим данным и по результатам МРТ острые малые инфаркты диагностированы у 33 (48%) пациентов подгруппы 2 (Рисунок 8). Развитие острого инсульта в подгруппе 2 происходило на фоне АГ у 100 % пациентов с ИП. 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 – лакун, ГИБВ, микрокровоизлияний, расширения периваскулярных пространств, атрофии мозга проводился по критериям STRIVE ЦМА [259, 263].

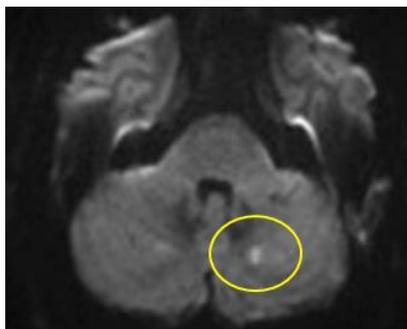


Рисунок 8 – Острый малый инфаркт в левом полушарии мозжечка. Малый очаг. D (ДВИ) \leq 20 мм)

У пациентов во 2-ой подгруппе обнаруживались инфаркты небольшого размера, преимущественно возникающие по механизму гемореологической микроокклюзии (ИИ ГМО). У этих больных в 90% случаев за несколько дней/недель до инсульта отмечалось преходящее онемение и/или слабость в руках и/или ногах. Инсульт по механизму ГМО характеризовался острым началом (как правило, с рвоты, системного головокружения, общей слабости). ИИ по механизму ГМО развивается у больных без выраженной АГ и АС на фоне значительных гемореологических нарушений (гиперагрегации тромбоцитов и/или эритроцитов, повышения вязкости крови, гематокрита), а также нарушений в системе гемостаза.

АГ была диагностирована в 100% случаев, при этом наиболее часто – в 72% случаев встречалась АГ 1 степени, АГ 2 – в 24% и АГ 3 – лишь у 2 пациентов (6%).

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 14).

Таблица 14 – 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 ₁ ; Q ₃]	14 [10; 20]	8 [6; 12]	0,001
Неврологические нарушения легкой степени (n, %)	2 (6)	21 (65)	<0,001
Неврологические нарушения средней степени (n, %)	24 (69)	12 (35)	
Тяжелые неврологические нарушения (n, %)	9 (25)	0 (0)	
Оценка по индексу Бартель, Md [Q ₁ ; Q ₃]	64 [59; 71]	72 [67; 76]	0,028

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. Очаговые изменения встречались в субкортикальных отделах, преимущественно в лобных и теменных долях (Таблица 15).

Таблица 15 – Наличие МРТ-признаков церебральной микроангиопатии у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом по типу гемореологической микроокклюзии и у пациентов с истинной полицитемией без ишемического инсульта

Признак	ИИ (ГМО) (n = 33)	ИП (n = 54)	p
МРТ-признаки ЦМА, n (%):			0,025
да	23 (68)	23 (43)	
нет	10 (32)	31 (57)	
ГИБВ по стадиям Fazekas, %:			0,203
стадия F1	54	39	
стадия F2	12	4	
стадия F3	3	0	
Наличие множественных лакун, %	3	0	
Наличие множественных лакун в 2 и более отделах, %	3	0	
Сочетание АГ и МРТ-признаков ЦМА, n (%)	23 (68)	20 (39)	0,006

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

3.3.2. 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 когнитивных функций, нарушенных при развитии инсульта. 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 9). 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.

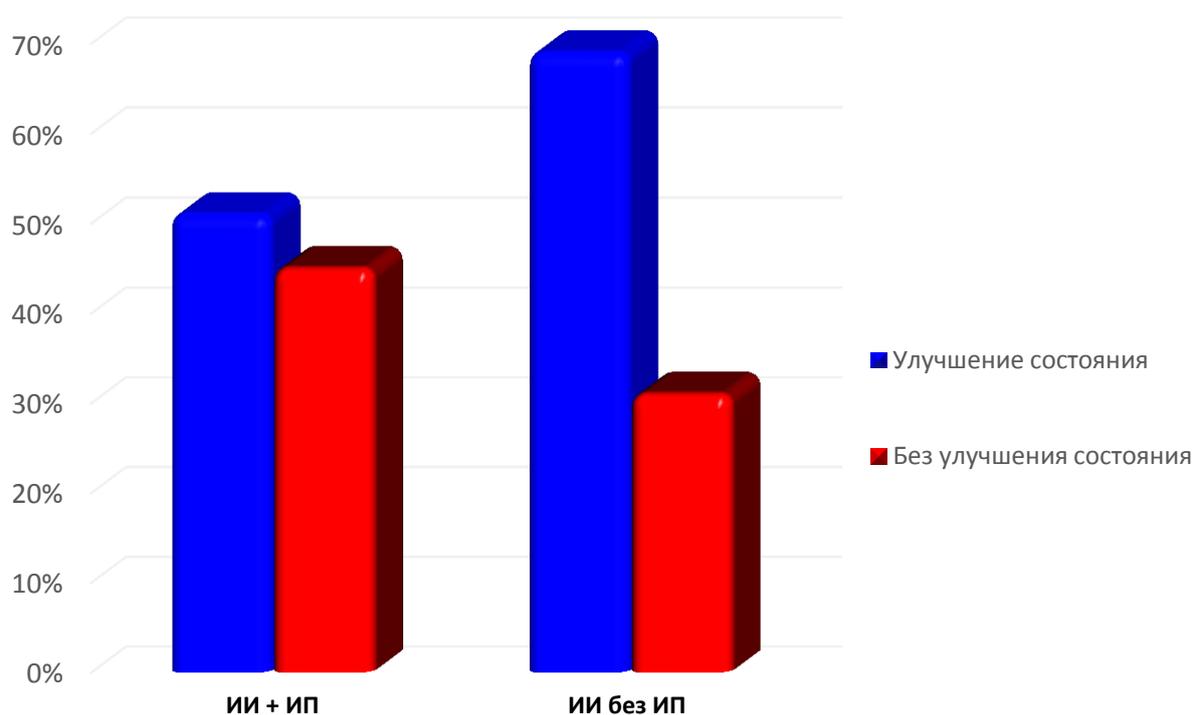


Рисунок 9 – Исход заболевания к концу острого периода у пациентов с ишемическим инсультом по шкале NIHSS

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 16).

Таблица 16 – 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 ₁ ; Q ₃]	13 [5; 20]	12 [5; 15]	13 [6; 18]	10 [6; 15]	0,055	0,011	0,008
Оценка по индексу Бартель, Md [Q ₁ ; Q ₃]	69 [60; 76]	72 [63; 79]	70 [61; 76]	72 [64; 80]	0,068	0,058	0,067
Оценка по mRS, Md [Q ₁ ; Q ₃]	–	4 [2; 5]	–	3 [3; 5]	–	–	0,010
Оценка по шкале MoCA, Md [Q ₁ ; Q ₃]		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.

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

3.4.1. 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) (таблицы 17–21).

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 (Таблица 17).

Таблица 17 – Клинический анализ крови у обследованных пациентов в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q1; Q3]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Гемоглобин, г/л	177 [155; 203]	119 [99; 132]	179 [158; 210]	<0,001	0,412
Гематокрит, %	49,5 [44; 56]	38,7 [35; 41,2]	49 [43; 56]	0,001	1
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	6,1 [5,3; 6,6]	3,8 [3,3; 4,5]	5,4 [4,8; 6,0]	<0,001	0,004
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	13,6 [9,0; 13,1]	8,7 [7,5; 9,1]	9,3 [8,3; 11,5]	<0,001	0,010
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$	613 [589; 635]	271 [215; 334]	453 [423; 495]	<0,001	0,001
СОЭ, мм/час	5,0 [3; 6]	23,0 [19; 31]	6,0 [3; 7]	<0,001	0,182

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

Установлено, что у пациентов с ИИ и коморбидной ИП ухудшены все исследуемые морфофункциональные характеристики эритроцитов по сравнению с группой без ИП. Причем, если такой показатель как время образования монетных столбиков изменен только в виде тенденции, то индекс агрегации, время образования трехмерных агрегатов, амплитуда агрегации и тем более скорость полной дезагрегации (отражающая плотность эритроцитарных агрегатов) были значительно увеличены ($p = 0,000$) при существенно сниженной деформируемости эритроцитов ($p = 0,001$) (Таблица 18). 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 общего анализа крови выявлено ожидаемое значительное увеличение количества форменных элементов крови в группах пациентов с ИП, а также более высокие значения гемоглобина и гематокрита. Однако самый высокий уровень тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов отмечался у пациентов с коморбидной

патологией в острейшем периоде инсульта и статистически значимо отличался от пациентов в группах сравнения (Таблица 17).

Таблица 18 – Реологические характеристики эритроцитов у обследованных пациентов в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	0,34 [0,32; 0,38]	0,41 [0,37; 0,44]	0,36 [0,34; 0,41]	<0,001	0,722
Амплитуда агрегации, Amp	12,8 [11,3; 13,6]	9,3 [8,6; 11,0]	13,2 [11,6; 13,9]	<0,001	0,324
Время образования монетных столбиков, Tf	1,9 [1,6; 2,3]	2,8 [2,3; 3,1]	1,6 [1,4; 2,0]	0,016	0,027
Время образования трехмерных агрегатов, Ts	12,3 [11,0; 17,8]	18,9 [13,2; 19,9]	14,5 [12,8; 18,5]	0,008	0,039
Индекс агрегации, Ai	59,6 [52,3; 64,1]	48,9 [44,6; 55,8]	63,8 [53,6; 66,8]	0,001	0,156
Скорость полной дезагрегации, γ -dis	570 [495; 622]	224 [195; 315]	467 [424; 505]	<0,001	0,001

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

При сравнении показателей гемостаза и функции эндотелия (Таблица 19) стоит отметить, что в группах пациентов с ИП выявлена статистически значимо, существенно сниженная АДФ- и Адр-индуцированная агрегация тромбоцитов, определяемая как в плазме (агрегометр Биола), так и в цельной (агрегометр Multiplate) крови (возможно из-за дефицита альфа-гранул накопления в результате постоянной активации тромбоцитов), снижение количества и активности ФВ (развитие вторичного синдрома Виллебранда) 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 ИП 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, pTM, 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.

Таблица 19 – Показатели системы гемостаза и функции эндотелия у обследованных пациентов в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃], M ± σ	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Свертывающая система					
АДФ-АТ в плазме, %,	15,1 [7; 21]	31,0 [22; 40]	18,6 [11; 22]	<0,001	0,093
АДФ-АТ в цельной крови, %	11,5 [6; 22]	38,0 [29; 46]	14,5 [10; 23]	<0,001	0,104
Адр-АТ в плазме, %,	19,1 [10; 23]	30,0 [24; 41]	16,8 [12; 26]	<0,001	0,181
Адр-АТ в цельной крови, %	14,2 [9; 17]	36,0 [28; 44]	15,2 [12; 25]	<0,001	0,098
Фибриноген, г/л	5,6 [4,9; 6,0]	4,7 [4,2; 5,1]	3,9 [3,5; 4,4]	0,008	<0,001
ПВ, с	12,1 ± 1,3	11,5 ± 1,3	13,0 ± 1,4	0,432	0,463
МНО	1,327 ± 0,04	1,318 ± 0,06	1,369	0,426	0,454
АЧТВ, с	34,2 [32,5;36,9]	33,4 [31,7;36,6]	30,8 [29,9;35,7]	0,672	0,213
Фактор V свертывания, %	99 [69; 111]	100 [76; 116]	111 [87; 111]	0,932	0,345
Фактор VII свертывания, %	192 [180; 215]	97 [86; 103]	161 [144; 188]	<0,001	0,042
Фактор VIII свертывания, %	164 [149; 182]	241 [205; 290]	66 [59; 84]	<0,001	0,004
Фактор XII свертывания, %	110 [94; 139]	104 [93; 144]	116 [93; 144]	0,838	0,216
D-димер, нг/мл	372 [350; 416]	455 [399; 476]	224 [199;245]	0,011	0,006
TF, пг/мл	626 [584; 683]	532 [502; 567]	575 [548; 606]	<0,001	0,011
АТ-III, %	75,5 [63,1; 77,9]	94,5 [81,5; 102,3]	70,3 [58,2; 71,9]	0,003	0,094
PC, %	62,0 [55,6; 76,2]	74,3 [65,6; 82,9]	72,2 [65,5; 77,1]	0,031	0,105
PS, %	75,7 [63,1; 86,9]	80,3 [68,1; 90,5]	77,6 [65,4; 87,5]	0,194	0,264

Таблица 19 – продолжение

Показатели Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Активаторы фибринолиза					
t-PA, нг/мл	2,2 [2,1; 3,0]	1,7 [1,3; 2,5]	3,0 [2,9; 4,6]	0,002	0,001
PLG, %	72,2 [66,5; 80,3]	55,7 [49,88; 62,2]	75,2 [67,5; 82,8]	0,010	0,144
Ингибиторы фибринолиза					
PI-IN α ₂ - антиплазмин, %	122,3 [114,5; 132,1]	108,6 [100,8; 125,6]	116,3 [105,6; 126,9]	0,221	0,164
PAI-1, нг/мл	27,8 [22,7; 33,1]	49,1 [42,6; 56,0]	29,8 [24,4; 35,2]	<0,001	0,123
ТАFІ, %	272,8 [238,1; 305,2]	128,5 [98,6; 151,4]	175,1 [154,2; 199,3]	<0,001	0,003
Показатели функции эндотелия					
ADAMTS-13, мкг/л	0,31 [0,19; 0,43]	0,45 [0,32; 0,54]	0,43 [0,37; 0,49]	0,001	0,123
ФВ, антиген, %	52,6 [40,4; 77,3]	178,4 [125,7; 205,4]	55,8 [50,9; 67,8]	<0,001	0,216
ФВ, активность, %	66,7 [59,7; 71,5]	98,3 [91,8; 111,7]	63,3 [58,4; 70,5]	<0,001	0,345
Ристоцетиновая активность ФВ,	51,0 [49,8; 62,5]	79,6 [69,8; 82,9]	58,4 [54,3; 63,5]	0,005	0,113
Соотношение t-PA/PAI	0,15 [0,1; 0,19]	0,039 [0,026; 0,043]	0,16 [0,09; 0,19]	<0,001	0,285
P-TM, нг/мл	456 [409; 487]	371 [325; 423]	399 [356; 430]	0,003	0,029
Эндотелин-1, фмоль/мл	4,6 [3,8; 4,9]	4,3 [3,6; 4,6]	4,4 [3,7; 4,8]	0,523	0,646
NO ₂ ⁻	52,3 [39,8; 61,2]	55,6 [43,8; 64,5]	61,4 [41,5; 69,8]	0,166	0,069
NO ₃ ⁻	69,3 [49,9; 77,4]	67,1 [38,8; 74,2]	76,6 [59,5; 79,4]	0,195	0,091
NO	12,6 [8,6; 16,9]	10,7 [7,4; 14,3]	14,5 [9,7; 16,8]	0,097	0,115

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

Сравнение уровней цитокинов и значений показателей, характеризующих активность ангиогенеза, показало существенно более высокое содержание у больных с коморбидной миелопролиферативной патологией всех исследуемых цитокинов и факторов роста: IL-1 β ($p = 0,000$), IL-6 ($p = 0,000$), TNF- α ($p = 0,010$), TGF- β 1 ($p = 0,000$), bFGF ($p = 0,003$), VEGF-A ($p = 0,000$). 20-НЕТЕ и 15-НЕТЕ были статистически значимо выше в группе пациентов с ИИ+ИП. По уровню молекул межклеточной адгезии статистически значимых различий между группами найдено не было (Таблица 20).

Таблица 20 – Цитокины и показатели активности ангиогенеза у обследованных пациентов в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
СРБ, нмоль/л	18,2 [11,3; 24,2]	11,6 [7,8; 15,7]	6,3 [5,5; 14,8]	<0,001	<0,001
IL-1 β , пг/мл	15,9 [7,1; 24,5]	6,2 [4,4; 8,9]	7,3 [6,0; 8,9]	<0,001	0,001
IL-6, пг/мл	15,5[11,7; 26,2]	7,9 [4,8; 15,6]	7,1 [4,7; 13,9]	<0,001	<0,001
TNF- α , пг/мл	29,3 [17,4; 44,3]	40,4 [26,5; 55,9]	26,1 [20,6; 38,2]	0,006	0,683
bFGF, пг/мл	735,5 [635,3; 851,9]	497,1 [333,6; 595,2]	625,5 [598,4; 642,9]	<0,001	0,001
VEGF-A, пг/мл	1257,6 [1113,8; 1475,9]	568,4 [433,2; 612,1]	865,6 [833,8; 905,3]	<0,001	0,001
TGF- β 1, пг/мл	1824 [1659; 2009]	710 [665; 901]	932 [879; 1010]	<0,001	0,001
20-НЕТЕ, пг/мл	396,3 [311,5; 435,5]	315,8 [269,4; 342,9]	362,8 [289,5; 390,6]	0,009	0,051
15-НЕТЕ, пг/мл	371,8 [320,5; 435,5]	322,2 [273,3; 346,7]	349,6 [318,8; 409,7]	0,047	0,179
sICAM-1, нг/мл	255 [223; 273]	264 [232; 292]	271 [238; 306]	0,478	0,312
sVCAM-1, нг/мл	385 [344; 452]	398 [352; 462]	410 [365; 471]	0,671	0,484

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

По значениям общих биохимических показателей были получены статистически значимые 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 ИП и ИИ по сравнению с группой без ИП (Таблица 21).

Таблица 21 – Общие биохимические показатели у обследованных пациентов в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃], M ± σ	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Калий, ммоль/л	4,4 ± 0,4	3,4 ± 0,2	4,1 ± 0,3	0,007	0,231
Натрий, ммоль/л	140,0 ± 2,6	141,0 ± 2,3	142,0 ± 2,5	0,902	0,530
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,6; 6,9]	6,3 [6,0; 7,2]	5,4 [120; 152]	0,651	0,231
Мочевина, ммоль/л	6,8 [5,9; 7,2]	6,6 [6,1; 7,4]	5,5 [5,1; 6,3]	0,862	0,314
Уровень креатинина, мкмоль/л	139,1 [120; 152]	119,7 [98; 133]	102,6 [90; 129]	0,004	0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	482 [409; 548]	380 [355; 423]	510 [420; 555]	0,001	0,188
Холестерин, ммоль/л	5,0 [3,9; 5,6]	6,9 [5,9; 7,7]	4,8 [3,7; 5,7]	0,005	0,231
Триглицериды, ммоль/л	0,96 [0,75; 1,10]	1,99 [1,90; 4,6]	0,88 [0,72; 0,99]	<0,001	0,098
ЛПНП, ммоль/л	1,77 [1,55; 1,82]	3,08 [2,88; 3,46]	1,64 [1,45; 1,71]	<0,001	0,157
ЛПВП, ммоль/л	1,82 [1,67; 2,08]	1,45 [1,27; 1,68]	2,01 [1,80; 2,34]	<0,001	0,010

Примечание: p1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ+ИП и с ИИ; p2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ+ИП и с 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 22).

Таблица 22 – Профиль значимых лабораторных показателей у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	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 ¹² /л	6,1 [5,3; 6,6]	3,8 [3,3; 4,5]	<0,001	
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	13,6 [9,0; 13,1]	8,7 [7,5; 9,1]	<0,001	
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	613 [589; 635]	271 [215; 334]	<0,001	
СОЭ, мм/час	5,0 [3; 6]	23,0 [19; 31]	<0,001	Реология, эритроциты
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	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, A _i	59,6 [52,3; 64,1]	48,9 [44,6; 55,8]	0,001	
Скорость полной деагрегации, γ-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 [409,8; 487,2]	371 [325,5; 423,1]	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]	178,4 [125,7; 205,4]	<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	

Таблица 22 – продолжение

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	p	
СРБ, нмоль/л	18,2 [11,3; 24,2]	11,6 [7,8; 15,7]	<0,001	Воспаление и ангиогенез
IL-1 β , 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- α , пг/мл	29,3 [17,4; 44,3]	40,4 [26,5; 55,9]	0,006	
bFGF, пг/мл	735,5 [635,3; 851,9]	497,1 [333,6; 595,2]	<0,001	
VEGF-A, пг/мл	1257,6 [1113,8; 1475,9]	568,4 [433,2; 612,1]	<0,001	
TGF- β 1, пг/мл	1824 [1659; 2009]	710 [665; 901]	<0,001	
20-НЕТЕ, пг/мл	396,3 [311,5; 435,5]	315,8 [269,4; 342,9]	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: p – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИИ.

3.4.2. Влияние антиагрегантной терапии на лабораторные показатели у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде

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 (COX), 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 [305].

В острейшем периоде инсульта отмечено статистически значимое снижение ее уровня относительно нормальных значений, как в подгруппе пациентов, получавших препараты АСК, так и в подгруппе, не получавших (Рисунок 10). 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 [2, 158], т. е. у пациентов с ИП отсутствует «привычный» механизм действия препаратов АСК, при котором ингибирование СОХ-1 приводит к антиагрегантному эффекту.

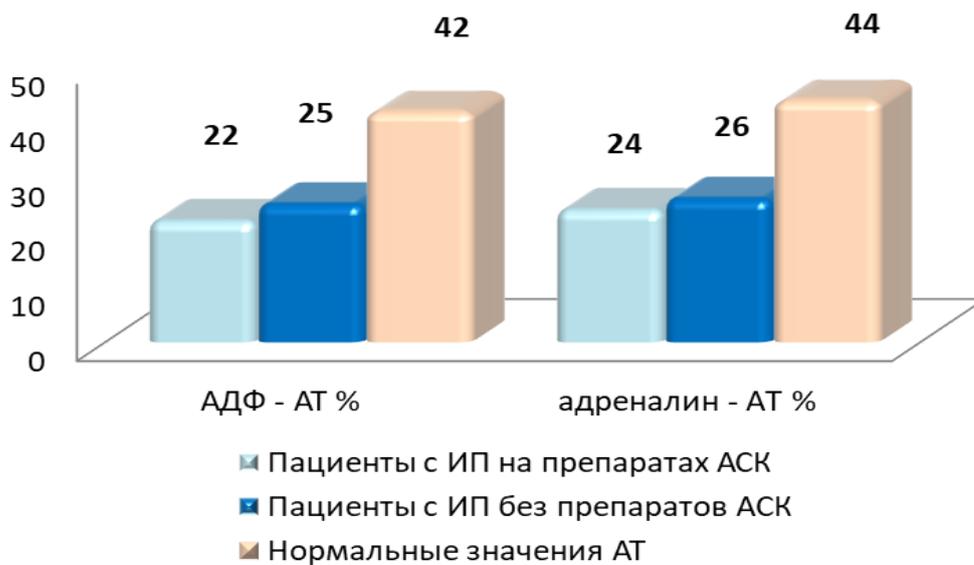


Рисунок 10 – Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта

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 ИП, не принимавших препараты АСК, нами установлено статистически более высокое

содержание СРБ, IL-6 и TNF- α , 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, VEGF-A, bFGF, ФВ, p-TM и ADAMTS-13, чем у пациентов с ИП, принимавших препараты АСК (Рисунок 11). Для остальных показателей крови статистически значимых различий получено не было.

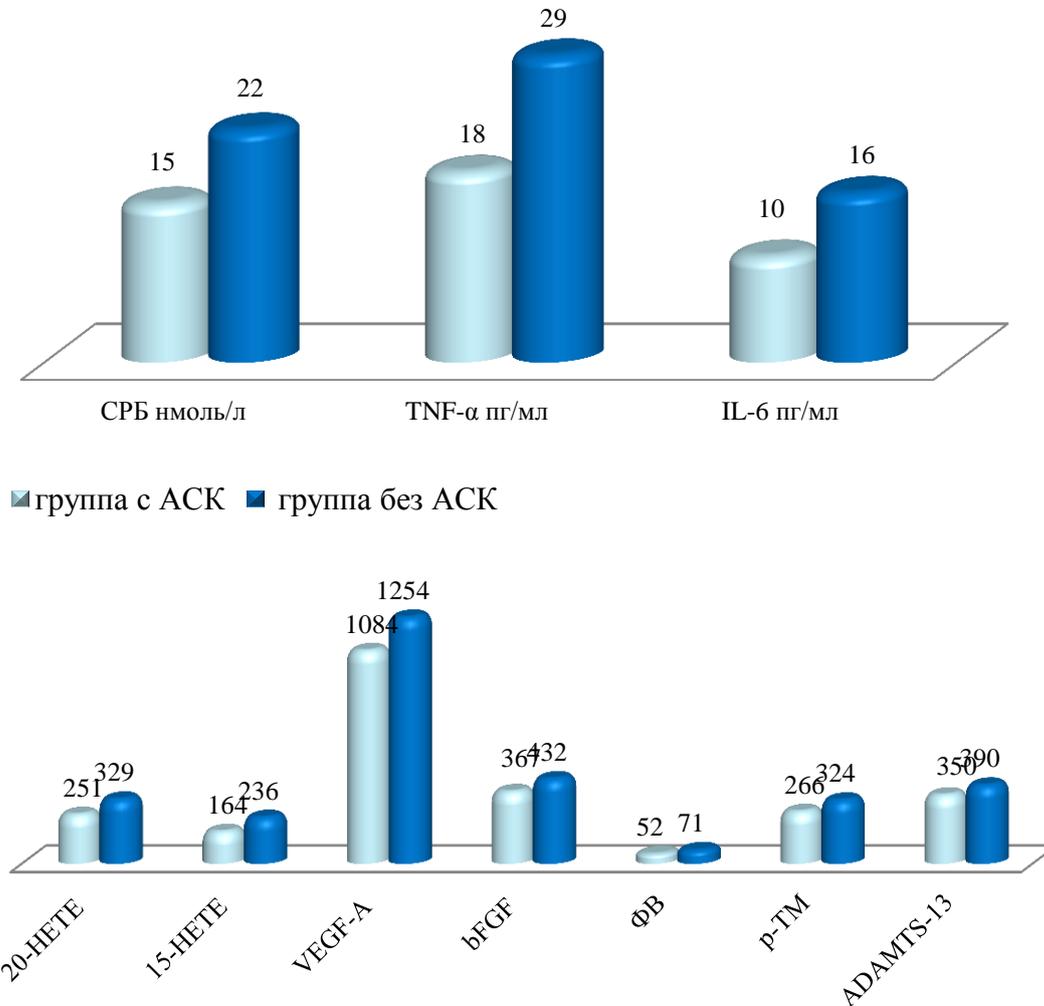


Рисунок 11 – Лабораторные показатели в зависимости от приема АСК у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта

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

Среди лабораторных показателей, имеющих статистические отличия, значимая корреляционная связь (анализ Пирсона) с приемом препаратов АСК выявлена в отношении более низких уровней СРБ, IL-6, TNF- α , VEGF-A, bFGF и повышенных 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ и p-TM. Других корреляционных связей лабораторных показателей с приемом антиагреганта выявлено не было.

3.4.3. 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 (Dl_{max} , у. е.), более высокая плотность (γ -dis) и скорость образования трехмерных агрегатов при более низком t-РА. При этом количество лейкоцитов, тромбоцитов, активность фактора свертывания VIII и TAFI, уровни VEGF-A, TGF- β 1 были статистически значимо выше в подгруппе пациентов с большими и средними очагами поражения мозга с атеротромботическим подтипом ИИ (таблица 23).

Таблица 23 – Значимые различия лабораторных показателей в подгруппах пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ (ТО-БЦА) (n = 37)	ИИ (ГМО) (n = 33)	p
Аллельная нагрузка V617F <i>JAK2</i> , %	58 [38; 66]	42 [34; 46]	<0,001
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	5,6 [5,3; 6,2]	6,3 [5,9; 6,8]	0,033
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	12,8 [9,5; 13,8]	9,9 [8,8; 10,8]	0,021
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$	668 [611; 682]	593 [549; 617]	0,009
TAFI, %	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, Dl_{max} , у. е.	0,37 [0,35; 0,40]	0,34 [0,31; 0,36]	0,011
Время образования трехмерных агрегатов, Ts	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- β 1 пг/мл	1884 [1799; 1932]	1422 [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.

3.4.4. Анализ связи лабораторных биомаркеров с сосудистыми заболеваниями и диабетом 2-го типа у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии

Проводился анализ связи лабораторных показателей с особенностями АГ у пациентов с ИИ на фоне ИП. Среди всех исследованных показателей крови взаимосвязь с наличием АГ выявлена в отношении снижения металлопротеиназы ADAMTS-13, а также в отношении повышения рТМ на стадиях АГ 1 и АГ 2 ($p = 0,032$; $p = 0,039$), 20-НЕТЕ на стадии АГ 1 ($p = 0,032$) и повышение VEGF-A в зависимости от стадии АГ: АГ 1 и АГ 2 ($p = 0,03$), АГ 2 и АГ 3 ($p = 0,038$). Значимую связь с АГ показали уровень эритроцитов и скорость их полной дезагрегации (плотность эритроцитарных агрегатов), которые значительно увеличивались уже на стадии АГ 1, RBC ($p = 0,038$), γ -dis ($p = 0,035$). Креатинин был значимо выше в группе пациентов с АГ 2 (АГ 1 и АГ 2; $p = 0,041$).

Сравнительный анализ показателей крови с наличием АС-БЦА у пациентов с ИИ и ИП показал умеренную взаимосвязь активности TF ($p = 0,027$), уровней VEGF-A ($p = 0,027$), bFGF ($p = 0,031$), sICAM-1 ($p = 0,032$) и 20-НЕТЕ ($p = 0,038$), числа эритроцитов ($p = 0,035$) и скорости их полной дезагрегации ($p = 0,041$). Взаимосвязь со степенью стеноза установлена лишь в отношении повышения TGF- β 1 при АС 0 и АС 2 ($p = 0,032$).

Выявлены ожидаемые прямые корреляционные связи между наличием СД-2 у пациентов с ИИ и ИП и уровнями глюкозы, креатинина и триглицеридов (Таблица 24). Обнаружена прямая корреляционная зависимость от наличия диабета уровня провоспалительных цитокинов – IL-1 β , TNF- α ; скорости полной дезагрегации эритроцитов (γ -dis); активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI); VEGF-A и VII фактора свертывания. При этом факт наличия СД-2 обратно коррелировал с уровнем металлопротеиназы ADAMTS-13, свидетельствующей о нарушениях в микроциркуляторном русле, и количеством t-РА, который ассоциируется как с нарушениями фибринолиза, так и с изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЕБ) [132, 250].

Таблица 24 – Связь уровня лабораторных показателей с наличием сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Глюкоза, ммоль/л	0,399**
Триглицериды, ммоль/л	0,384**
ADAMTS-13	-0,372**
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,299**
t-PA нг/мл	-0,288*
VEGF-A, пг/мл	0,279*
TNF- α , пг/мл	0,263*
Фактор VII свертывания, %	0,254*
Скорость полной дезагрегации эритроцитов, γ -dis	0,269**
IL-1 β , пг/мл	0,261*
TAFI, %	0,240*

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

3.4.5. 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 (Таблица 25) с последующим факторным анализом (Таблица 26).

Таблица 25 – Корреляционные связи уровня аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с лабораторными показателями у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта.

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r	
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,302**	Клетки крови
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,238*	
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,261*	
Деформируемость эритроцитов, D _{max} , у. е.	0,387**	Реология
Скорость полной дезагрегации эритроцитов, γ -dis, у. е.	0,234*	
АДФ-АТ, %	-0,226*	Тромбоцитарный гемостаз
ТФ, пг/мл	0,215*	Плазменный гемостаз
Фактор VII свертывания, %	0,244*	
АТ-III, %	-0,213*	
ADAMTS-13, мкг/л	0,333**	
ФВ, антиген, %	-0,221*	Эндотелий
ФВ, активность, %	-0,322**	
pTM, нг/мл	-0,230*	
t-PA, нг/мл	-0,279*	Фибринолиз
РАI-1, нг/мл	0,236*	Воспаление и ангиогенез
VEGF-A, пг/мл	0,327**	
TGF- β 1 пг/мл	0,315**	
IL-6, пг/мл	0,287*	
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,228*	Общие биохимические показатели
Мочевая кислота, ммоль/л	0,302**	

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

При проведении факторного анализа со снижением размерности и выводом показателей, имеющих не менее чем средней силы векторное влияние в компоненте (аллельная нагрузка гена JAK2V617F принята, как ведущая переменная с наиболее сильным векторным влиянием), выявлено 11 лабораторных показателей с наибольшей взаимосвязью с величиной аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 (Таблица 26).

Таблица 26 – Корреляционная матрица факторного анализа влияния аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 на лабораторные показатели у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде инсульта

Показатель	Компонента 1
Аллельная нагрузка V617F в гене JAK2	0,722
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} у.е.	0,492
Фактор VII свертывания, %	0,464
VEGF-A, пг/мл	0,425
ADAMTS-13, мкг/л	0,412
TGF-β1, пг/мл	0,398
АДФ-АТ, %	0,367
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	0,354
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,341
ФВ, активность, %	0,323
t-РА, нг/мл	0,318
Мочевая кислота, ммоль/л	0,306

Из таблицы 26 видно, что наибольшее влияние высокая аллельная нагрузка V617F в гене JAK2 оказывает на снижение деформируемости эритроцитов и увеличение активности VII фактора свертывания крови. Кроме того, высокая аллельная нагрузка JAK2V617F взаимосвязана с активацией патологического ангиогенеза через VEGF-A и TGF-β1 с большим количеством и неблагоприятными функциональными свойствами тромбоцитов и дисфункцией эндотелия.

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

3.5.1. Связь аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с функциональными исходами ишемического инсульта к концу острого периода

С целью выявления возможной связи мутации V617F в гене JAK2 с клиническим функциональным исходом был проведен корреляционный анализ

аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 с положительной динамикой тяжести инсульта по использованным шкалам оценки состояния пациентов. По шкале NIHSS подобной связи выявлено не было, однако установлены обратные корреляции величины уровня аллельной нагрузки с хорошим функциональным исходом по индексу Бартель и по шкале Рэнкина (Таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционные связи уровня аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с тяжестью ишемического инсульта по неврологическим шкалам у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода инсульта

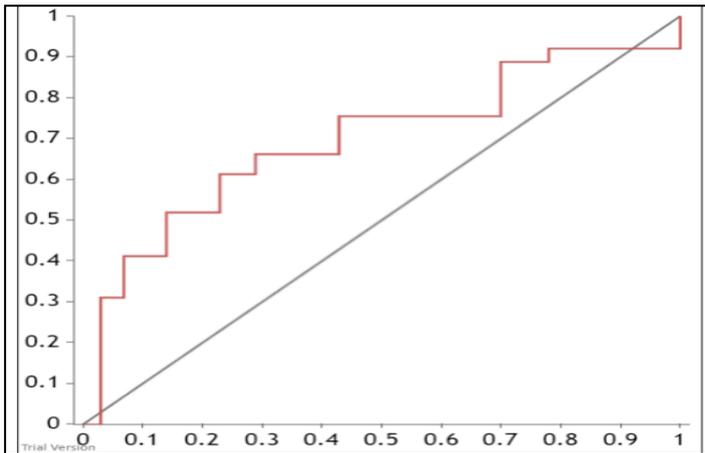
Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Шкала NIHSS	-0,184
Индекс Бартель	-0,236*
Шкала Рэнкина (mRS)	-0,254*

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

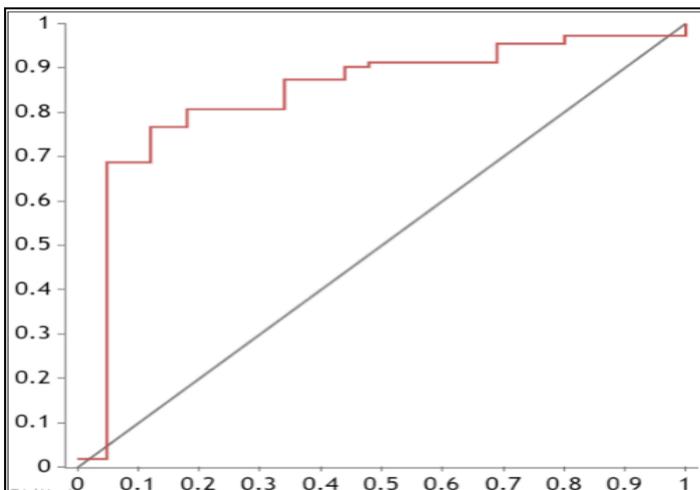
Анализ характеристических кривых (Рисунок 12) выявил пороговые величины аллельной нагрузки JAK2V617F по отсутствию положительной динамики по индексу Бартель – 51% (чувствительность 68,8%, специфичность 78%) и по шкале Рэнкина – 46% (чувствительность 74,5%, специфичность 82%).

Площадь под характеристической кривой для индекса Бартель составила $0,705 \pm 0,057$ (95% ДИ = 0,661–0,798; $p = 0,004$). Отношение шансов плохого функционального исхода к концу острого периода по индексу Бартель при величине аллельной нагрузки JAK2V617F более 45% составило 7,15 (95% ДИ = 2,5–12,4).

Площадь под характеристической кривой для шкалы Рэнкина составила $0,737 \pm 0,063$ (95% ДИ = 0,673–0,852; $p = 0,001$). Отношение шансов плохого функционального исхода к концу острого периода по шкале Рэнкина при величине аллельной нагрузки JAK2V617F более 46% составило 8,38 (95% ДИ = 3,9–16,5).



а



б

Рисунок 12 – ROC-кривые величины аллельной нагрузки JAK2V617F в прогнозе функционального исхода ишемического инсульта к концу острого периода а) по шкале Рэнкина и б) по индексу Бартель.

3.5.2. Предиктивные панели лабораторных показателей функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода

Поиск лабораторных тестов прогноза функциональных исходов ИИ у пациентов с ИП к концу острого периода выявил 7 наиболее значимых по шкале NIHSS (Таблицы 28–32), 7 по шкале mRS и 5 – по индексу Бартель. В итоге была сформирована предиктивная панель функционального исхода ИИ из 9 наиболее значимых лабораторных показателей (Таблицы 33–37).

Таблица 28 – Корреляционные связи лабораторных показателей с уменьшением тяжести ишемического инсульта по шкале NIHSS у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода инсульта

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	-0,315**
Деформируемость эритроцитов, Dlmax, у. е.	-0,319**
Уровень фибриногена, г/л	-0,344**
Креатинин, мкмоль/л	-0,256*
Соотношение t-PA/PAI-1	0,245*
Фактор свертывания VII, %	-0,238*
АТ-III, %	0,213*

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

Таблица 29 – Факторный анализ лабораторных показателей у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода инсульта

Показатель	Компонента 1
Улучшение состояния по шкале NIHSS	0,689
Фибриноген, г/л	0,425
Соотношение t-PA/PAI-1	0,410
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,367
АТ-III, %	0,355
Фактор VII свертывания, %	0,338
Креатинин, мкмоль/л	0,321
Деформируемость эритроцитов, Dlmax, у. е.	0,309

Из таблицы 29 следует, что в прогнозе улучшения состояния у пациентов с ИП по шкале NIHSS к концу острого периода наибольший вклад вносит уровень фибриногена, значение соотношения t-PA/PAI-1 и количество тромбоцитов.

Прогностическая ценность (с определением пороговых уровней) использования лабораторных параметров для оценки хорошего функционального исхода по шкале NIHSS оценивалась с помощью ROC-анализа. Характеристики области под кривой для уровней фибриногена, тромбоцитов, креатинина, активностей АТ-III, VIII фактора свертывания, соотношения t-PA/PAI-1 и Dlmax представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Характеристики области под ROC-кривой вышеуказанных лабораторных показателей

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	р	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Уровень фибриногена, г/л	0,801	0,063	0,001	0,766	0,935
Соотношение t-РА/РАI-1, у.е.	0,725	0,051	0,002	0,688	0,850
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	0,706	0,064	0,002	0,628	0,788
АТ-III, %	0,625	0,052	0,003	0,594	0,728
Фактор свертывания VII, %	0,741	0,055	0,008	0,741	0,942
Креатинин, мкмоль/л	0,638	0,059	0,009	0,572	0,716
Деформируемость эритроцитов, Dlmax, у. е.	0,649	0,066	0,007	0,616	0,795

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей для оценки функционального исхода к концу острого периода по шкале NIHSS установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 31).

Таблица 31 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки хорошего функционального исхода к концу острого периода по шкале NIHSS (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Фибриноген, г/л	5,1	81%	77%
Соотношение t-РА/РАI-1	0,11	79%	71%
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	589	83%	65%
АТ-III, %	68,0	75%	69%
Фактор свертывания VII, %	169	79%	81%
Креатинин, мкмоль/л	125	65%	66%
Деформируемость эритроцитов, Dlmax, у. е.	0,37	64%	67%

Результаты ROC-анализа были использованы для построения предиктивной модели оценки хорошего функционального исхода к концу острого периода ИИ по шкале NIHSS (Таблица 32).

Таблица 32 – Характеристика предиктивной модели оценки хорошего функционального исхода к концу острого периода ишемического инсульта по шкале NIHSS у пациентов с истинной полицитемией

Предикторы	В	р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фибриноген, г/л	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
Соотношение t-РА/РАI-1	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
АТ-III, %	0,690	0,016	4,318	2,369	6,796
Фактор свертывания VII, %	0,650	0,018	4,211	2,563	6,489
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,530	0,018	3,544	2,451	4,845
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	0,485	0,021	2,626	0,850	3,857
Константа	–	0,003	$1,3 \times 10^{-5}$	–	–

Примечание: В – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: уровней фибриногена, количества тромбоцитов соотношения t-РА/РАI-1, АТ-III, фактора свертывания VII, креатинина и деформируемости эритроцитов в отношении диагностики тяжести состояния по шкале NIHSS к концу острого периода оценивали посредством ROC-анализа при котором чувствительность данной панели составила 88%, а специфичность – 89%. В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении оценки уменьшения тяжести состояния по шкале NIHSS к концу острого периода ИИ, где общее «р» для модели составило $11,3 \times 10^{-5}$. Отношение шансов улучшения состояния по шкале NIHSS к концу острого периода ИИ для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 5,6 раза (95% ДИ = 2,8–7,1).

В дальнейшем аналогичным образом была сформированы предиктивные панели лабораторных показателей функционального исхода инсульта по индексу Бартель и шкале mRs, а далее был сформирован объединенный паттерн

лабораторных показателей для прогноза функционального восстановления к концу острого периода ИИ (Таблицы 33–37).

Паттерн лабораторных показателей в прогнозе функционального восстановления по неврологическим шкалам у пациентов с ИИ к концу острого периода

Таблица 33 – 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, D _{lmax} , 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 $p < 0,01$.

Таблица 34 – Факторный анализ паттерна лабораторных показателей в оценке восстановления по неврологическим шкалам у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода инсульта

Показатель	Компонента 1
Хорошее функциональное восстановление по неврологическим шкалам	0,708
Уровень фибриногена, г/л	0,511
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	0,455
СРБ, нмоль/л	0,434
VEGF-A, пг/мл	0,425
ADAMTS-13, мкг/л	0,403
Фактор VII свертывания, %	0,395
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	0,368
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,334
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	0,306

Прогностическая ценность использования данных лабораторных параметров для оценки восстановления по неврологическим шкалам оценивалась с помощью ROC-анализа (Рисунок 13).

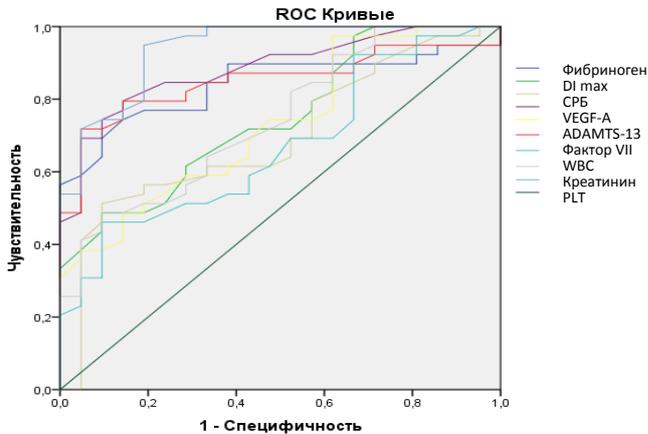


Рисунок 13 – ROC-кривые лабораторных показателей в оценке вероятности хорошего восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам

Характеристики области под кривой для уровней фибриногена, деформируемости эритроцитов, уровней СРБ, лейкоцитов, креатинина, тромбоцитов, VEGF, ADAMTS-13, активности VII фактора свертывания представлены в таблице 35.

Таблица 35 – 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, D1max, 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

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей для оценки восстановления к концу острого периода по шкале установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 36).

Таблица 36 – 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 _{lmax} , 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, ×10 ⁹ /л	11,6	75%	65%
Уровень креатинина мкмоль/л	121	73%	69%
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	564	70%	61%

Результаты ROC-анализа были использованы для построения предиктивной модели оценки восстановления к концу острого периода ИИ по неврологическим шкалам у пациентов с ИП (Таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика предиктивной модели оценки восстановления к концу острого периода ишемического инсульта по неврологическим шкалам у пациентов с истинной полицитемией

Предикторы	В	р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Концентрация фибриногена, г/л	1,344	0,004	7,326	4,583	11,384
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	1,145	0,011	6,721	3,937	10,691
СРБ, нмоль/л	0,645	0,016	6,551	3,455	10,646
VEGF-A, пг/мл	1,244	0,022	5,650	3,046	7,538
ADAMTS-13, мкг/л	0,987	0,017	5,203	2,978	7,126
Фактор свертывания VII, %	1,145	0,003	5,025	2,764	7,875
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,256	0,012	4,005	2,598	7,139
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,678	0,011	2,950	1,588	5,896
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	1,244	0,022	2,852	0,967	5,533

Примечание: В – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события.

Значимость и адекватность предиктивной модели объединенного лабораторного показателя в отношении диагностики восстановления по неврологическим шкалам к концу острого периода оценивали посредством ROC-анализа (Рисунок 14) и определили чувствительность 86% и специфичность 85 % при вышеуказанных пороговых уровнях показателей.

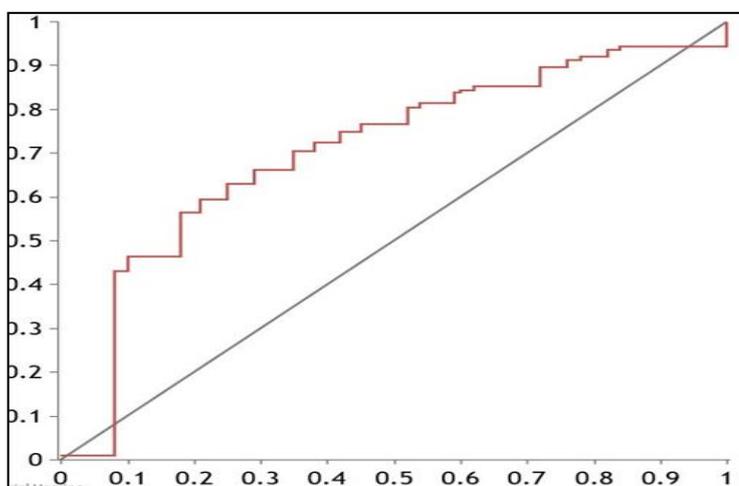


Рисунок 14 – ROC-кривая объединенной лабораторной панели в оценке вероятности хорошего восстановления к концу острого периода по неврологическим шкалам

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении оценки хорошего восстановления к концу острого периода ИИ, где общее «р» для модели составило $1,2 \times 10^{-5}$.

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).

3.6. Оценка неврологического статуса, тромбгеморрагических осложнений, когнитивных нарушений и анализ значимости лабораторных биомаркеров в прогнозе функциональных исходов ишемического инсульта и тромбгеморрагических осложнений при повторном обследовании (через 16–18 месяцев)

3.6.1. Оценка восстановления неврологического дефицита, функциональных исходов ишемического инсульта, когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе при повторном обследовании

Повторное клинико-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 с 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 15).

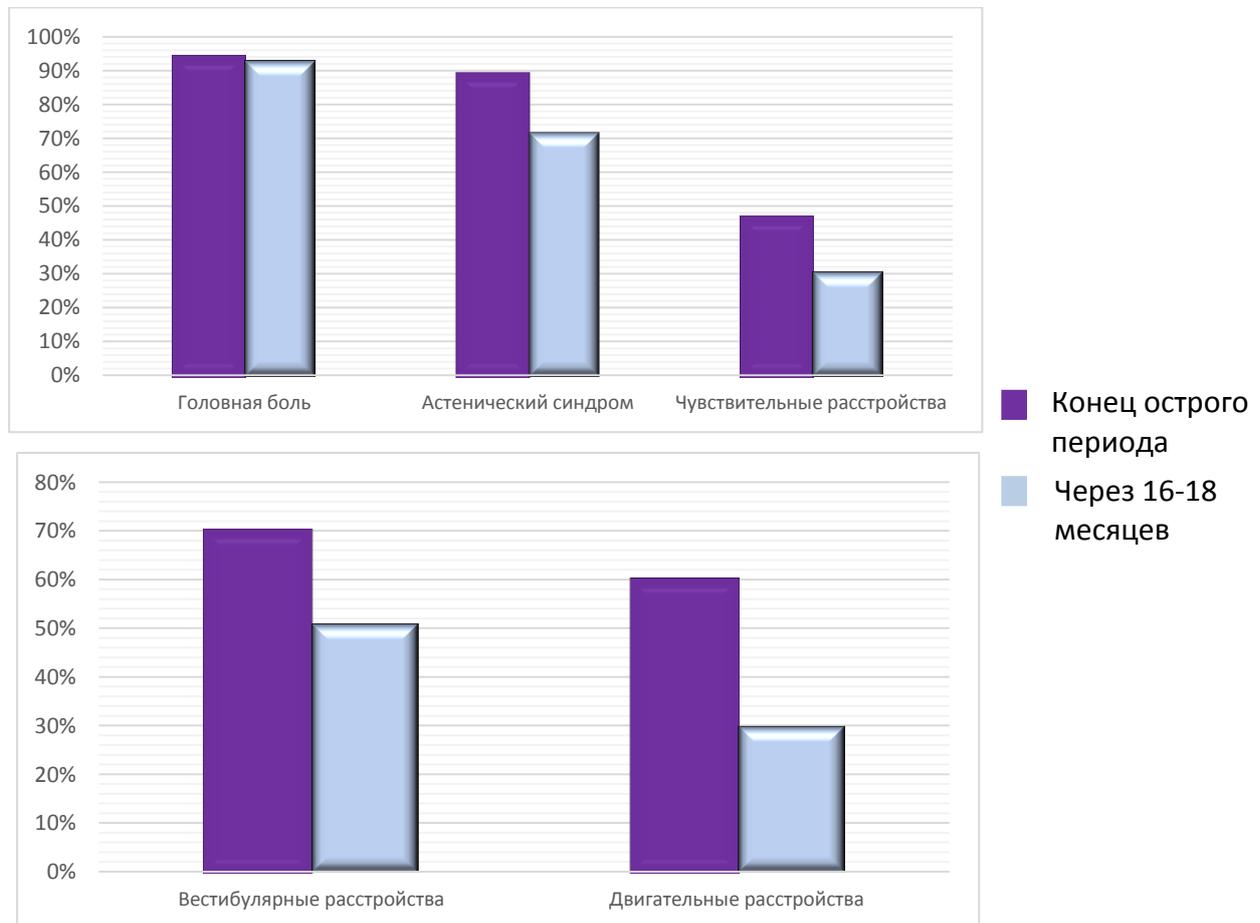


Рисунок 15 – Динамика восстановления неврологического дефицита у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе при повторном обследовании

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 16).

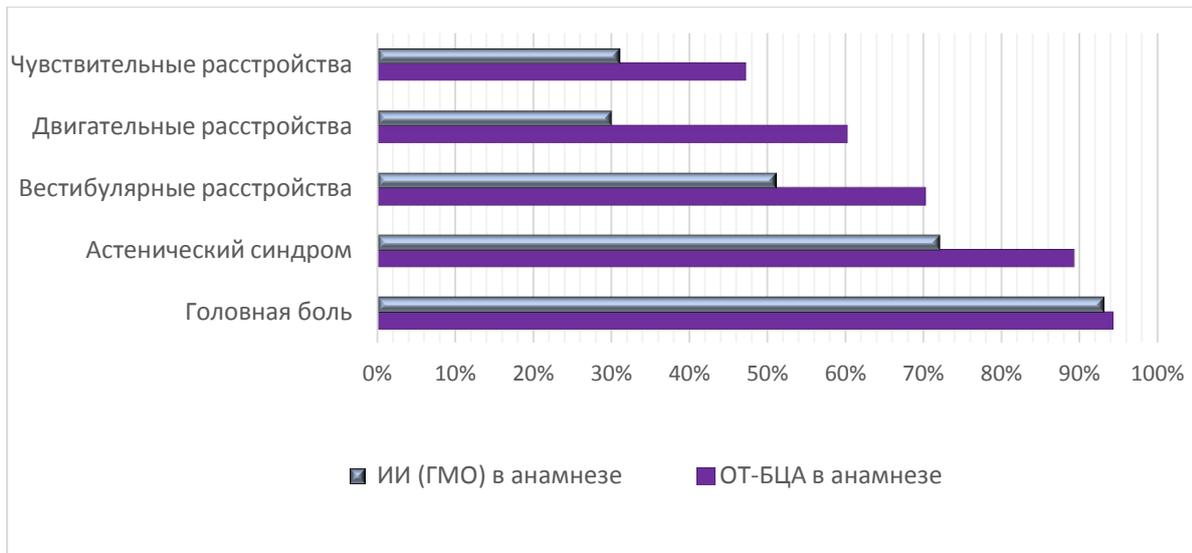


Рисунок 16 – Восстановление неврологического дефицита у пациентов с истинной полицитемией и разными подтипами инсульта в анамнезе (оценка в динамике через 16–18 месяцев)

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 и ИП и ИИ 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 17).



Рисунок 17 – 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%).

3.6.2. Тромбогеморрагические осложнения у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

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 (Таблица 38, Рисунок 18).

Таблица 38 – Тромбогеморрагические осложнения, выявленные при повторном обследовании

Показатель	ИИ+ИП (n = 67)	ИИ (n = 59)	ИП (n = 54)	p1	p2
Тромбогеморрагические осложнения, n (%)	48 (72)	15 (25)	26 (48)	<0,001	0,014
Тромботические осложнения, n (%)	30 (45)	14 (24)	14 (26)	0,022	0,051
Ишемические НМК, n (%)	16 (24)	5 (9)	2 (4)	0,038	0,004
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	14 (21)	9 (15)	12 (22)	0,560	1
Геморрагический синдром, n (%)	18 (28)	1 (2)	12 (22)	<0,001	0,708
Кровотечения носовые, десневые, подкожные, геморроидальные, n (%)	17 (27)	0	11 (20)	<0,001	0,663
Кровотечения ЖКТ, n (%)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1	1
Сочетание тромбогеморрагических осложнений, n (%)	7 (10)	0 (0)	2 (4)	0,014	0,186

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

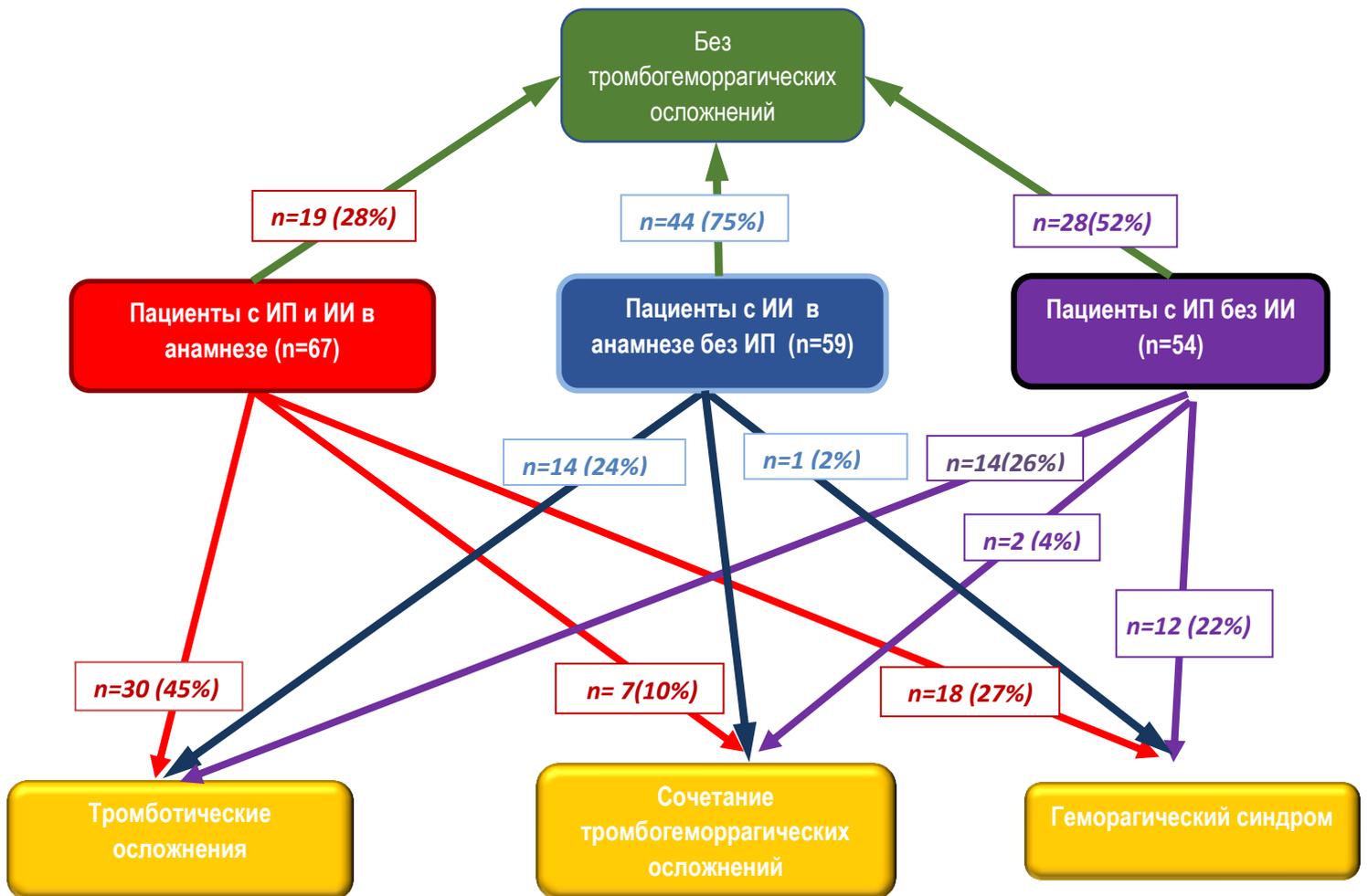


Рисунок 18 – Тромбогеморрагические осложнения, произошедшие в течение 1,5 лет у обследованных пациентов

У 1 пациента из группы ИИ с ИП произошел 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

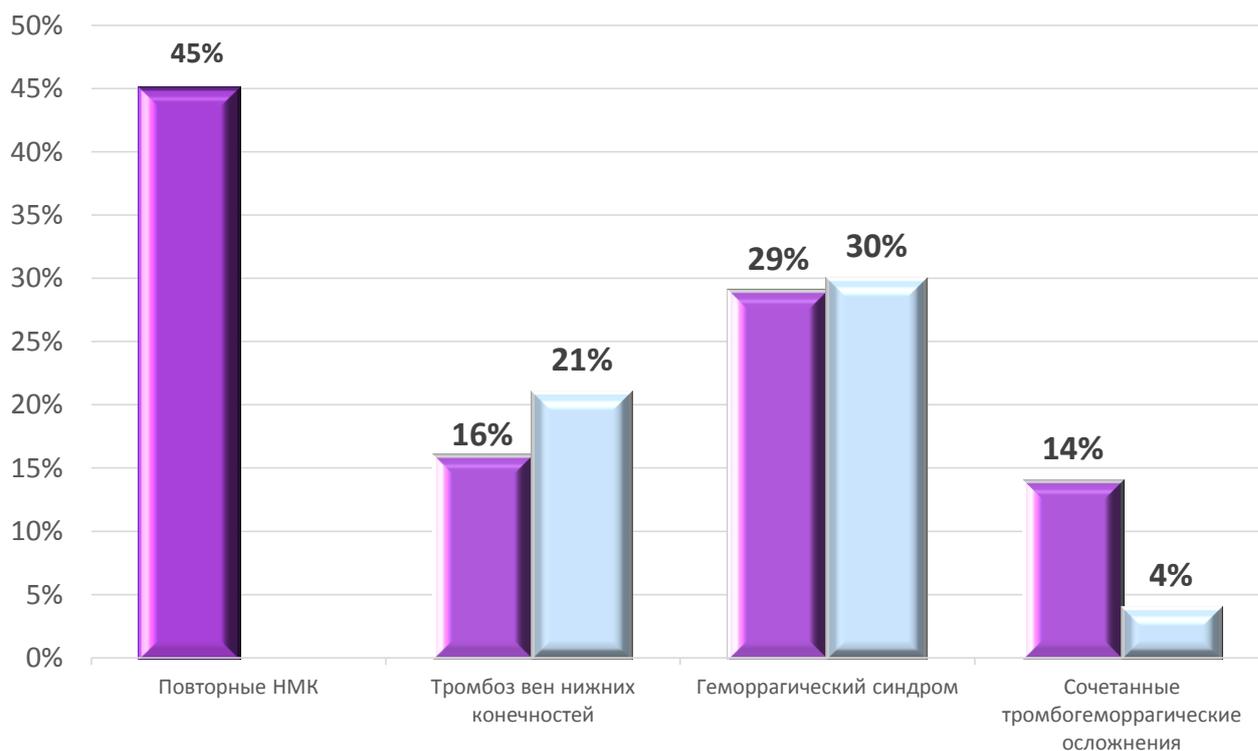
геморрагического синдрома после острого «сосудистого события» составила 7 (95% ДИ = 5–9) месяцев.

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.

У 1 пациента из этой подгруппы произошел церебральный венозный тромбоз через 7 месяцев после ТО-БЦА. Тромбоз вен нижних конечностей произошел у 5 (16 %) пациентов в этой подгруппе, геморрагический синдром выявлен в 29% случаев.

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%) случаях. Геморрагический синдром выявлен у 10 (30%) пациентов (Рисунок 19).



■ – пациенты с ИИ (ТО-БЦА) в анамнезе ■ – пациенты с ИИ (ГМО) в анамнезе

Рисунок 19 – Виды и частота встречаемости тромбогеморрагических осложнений в отдаленном периоде в разных подгруппах пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Был проведен анализ лабораторного профиля при повторном обследовании у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе и проведена сравнительная оценка показателей в динамике. В таблице 39 представлено сравнение лабораторных показателей, которые изменились по сравнению с острейшим периодом инсульта.

Таблица 39 – Профиль значимых лабораторных показателей у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта и при повторном обследовании через 16–18 месяцев

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68) в острейшем периоде ИИ	ИИ+ИП (n = 67) через 16–18 месяцев	Р	
Гемоглобин, г/л	174 [134; 198]	172 [130; 196]	0,423	Клетки крови
Гематокрит, %	49,5 [44; 56]	46,3 [40; 49]	0,222	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,8 [5,3; 6,6]	6,0 [3,3; 4,5]	0,128	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	12,6 [9,0; 13,1]	10,0 [7,5; 11,3]	0,035	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	613 [589; 635]	671 [595; 732]	0,022	
СОЭ, мм/час	5,0 [3; 6]	3,0 [1; 4]	0,019	Реология, эритроциты
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	0,34 [0,31; 0,38]	0,35 [0,32; 0,39]	0,228	
Скорость полной деагрегации, γ-dis	570 [559; 610]	498 [411; 536]	0,017	
АДФ-АТ в плазме, %	15,1 [7; 21]	13,6 [6; 20]	0,789	Реология, тромбоциты
АДФ-АТ в цельной крови, %	11,5 [6; 22]	13,0 [5; 24]	0,656	
Адр-АТ в плазме, %	19,1 [10; 23]	16,0 [12; 29]	0,520	
Адр-АТ в цельной крови, %	14,2 [9; 17]	11,6 [5; 18]	0,167	
ТФ, пг/мл	626 [584; 683]	639 [580; 703]	0,345	Плазменный гемостаз
Фактор VII свертывания, %	192 [180; 210]	203 [171; 226]	0,099	
АЧТВ, с	35,2 [32,5; 36,9]	28,4 [24,7; 33,6]	0,041	
РС, %	62,0 [55,6; 76,2]	72,0 [59; 81]	0,039	
Фактор VIII свертывания, %	164 [149; 182]	176 [152; 195]	0,132	
Фибриноген, г/л	5,6 [4,9; 6,0]	4,9 [4,4; 5,5]	0,022	
АТ-III, %	75,5 [63,1; 77,9]	74,9 [63,1; 77,9]	0,643	Функция эндотелия
рТМ, нг/мл	456 [409; 487]	479 [416; 501]	0,078	
ADAMTS-13, мкг/л	0,31 [0,19; 0,43]	0,35 [0,22; 0,45]	0,031	
ФВ, антиген, %,	52,6 [40,4; 77,3]	59,4 [45,3; 79,8]	0,198	
ФВ, активность, %,	66,7 [59,7; 71,5]	61,3 [55,8; 73,4]	0,089	
Эндотелин-1, фмоль/мл	4,6 [3,8; 4,9]	5,2 [4,3; 6,0]	0,012	

Таблица 39 – продолжение

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ+ИП (n = 68) в острейшем периоде ИИ	ИИ+ИП (n = 67) через 16–18 месяцев	P	
t-PA, нг/мл	2,9 [2,1; 3,2]	2,0 [1,6; 2,8]	0,040	Фибринолиз
ТАFІ, %	272,8 [205,6; 308,1]	326,8 [242; 358]	0,037	
РАІ-1, нг/мл	27,8 [22,7; 33,1]	34,9 [26,9; 41,4]	0,116	
Соотношение t-PA/РАІ	0,15 [0,1; 0,19]	0,10 [0,08; 0,16]	0,021	
СРБ, нмоль/л	18,2 [11,3; 24,2]	7,6 [11,3; 24,2]	<0,001	Воспаление и ангиогенез
ІL-1β, пг/мл	15,9 [7,1; 24,5]	11,6, [5,9; 14,3]	0,012	
ІL-6, пг/мл	15,5 [11,7; 26,2]	12,8 [8,5; 16,7]	0,110	
TNF-α, пг/мл	29,3 [17,4; 44,3]	35,8 [22,5; 46,9]	0,087	
bFGF, пг/мл	735,5 [635,3; 851,9]	807,6 [768,9; 900,9]	0,003	
VEGF-A, пг/мл	1257,6 [1113,8; 1475,9]	1199,8 [1097,3; 1391,0]	0,216	
TGF-β1, пг/мл	1824 [1659; 2009]	1907 [1704; 2121]	0,111	
20-НЕТЕ, пг/мл	396,3 [311,5; 435,5]	377,8 [351,5; 449,3]	0,314	
sVCAM-1, нг/мл	255 [223; 273]	360 [312; 389]	0,007	
sICAM-1, нг/мл	385 [344; 452]	410 [372; 441]	0,123	
Мочевая кислота, ммоль/л	482 [409; 548]	461 [415; 501]	0,522	Общие биохимические показатели
Креатинин, мкмоль/л	139 [120; 152]	121 [106; 139]	0,041	

При сравнении параметров гемостаза в группе пациентов с ИИ на фоне ИП было отмечено практически полное отсутствие различий гемостазиологических картин в острейшем и в отдаленном периоде после ИИ (Рисунок 20).

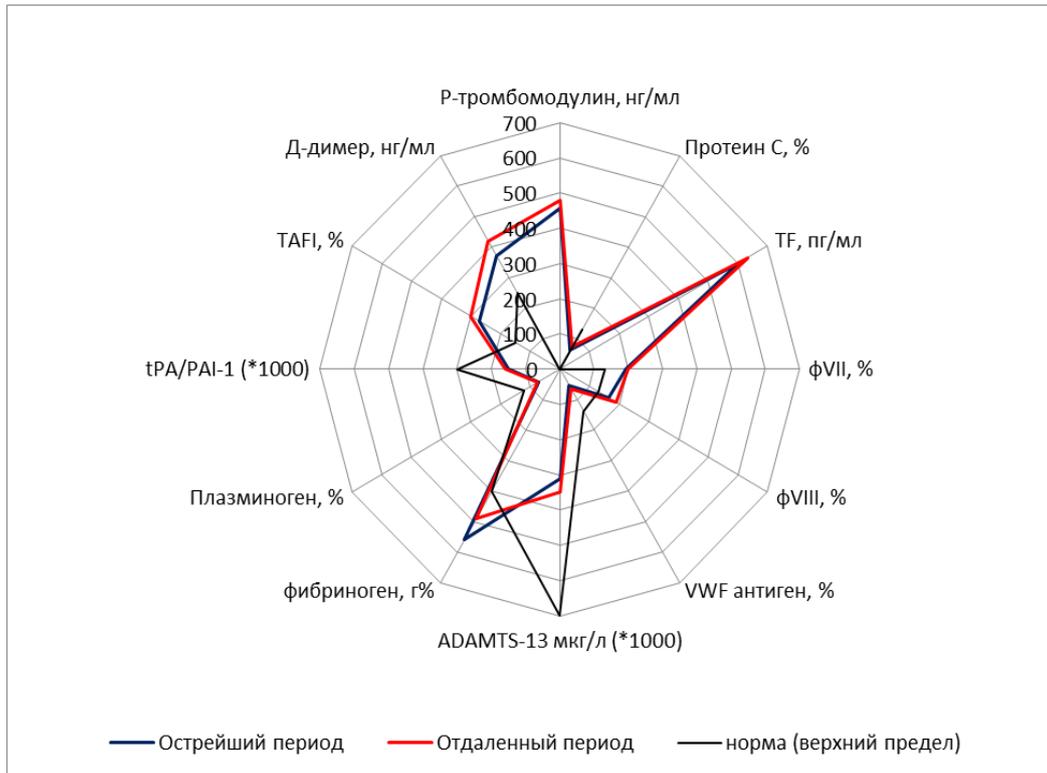


Рисунок 20 – Гемостазиологические картины пациентов основной группы в острейшем и в отдаленном периодах после ишемического инсульта

3.6.3. Связь аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с функциональными исходами ишемического инсульта и тромбгеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде

Связь аллельной нагрузки V617F в гене JAK2, определенной в конце острого периода ИИ, с функциональными исходами, когнитивными нарушениями и тромбгеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде представлена в таблице 40. Анализ 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 положительного функционального исхода в отдаленном периоде от уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F в острейшем периоде с пороговым значением 40% 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).

Таблица 40 – Корреляционные связи уровня аллельной нагрузки V617F в гене JAK2 в острейшем периоде ишемического инсульта с функциональными исходами, тромбогеморрагическими осложнениями и когнитивными нарушениями у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в отдаленном периоде

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Улучшение по шкале mRS	-0,254*
Улучшение по шкале MoCA	0,162
Тромботические осложнения	0,236*
Ишемические НМК	0,241*
Тромбоз вен нижних конечностей	0,124
Геморрагические осложнения	0,143
Кровотечения носовые, десневые, подкожные, геморроидальные	0,110
Кровотечения ЖКТ	0,132
Сочетание тромбогеморрагических осложнений	0,116

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

Исследование уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F при повторном обследовании показало, что ее уровень под влиянием проводимого лечения статистически значимо снизился как в группе с ТО-БЦА, так и в группе с ИИ по типу ГМО в анамнезе (Таблица 41).

Таблица 41 – Динамика аллельной нагрузки гена JAK2V617F у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИИ (ТО-БЦА) в острейшем периоде ИИ (n = 35)	ИИ (ТО-БЦА) через 16–18 месяцев (n = 35)	ИИ (ГМО) в острейшем периоде ИИ (n = 33)	ИИ (ГМО) через 16–18 месяцев (n = 33)	p1	p2
Аллельная нагрузка гена JAK2V617F, %	48 [42; 66]	39 [31; 52]	38 [34; 46]	32 [26; 41]	0,009	0,036

Примечание: p1 – статистически значимые различия в подгруппе ИИ (ТО-БЦА); p2 – статистически значимые различия в подгруппе ИИ (ГМО).

3.6.4. Паттерны лабораторных показателей в прогнозе улучшения неврологического дефицита и возникновения тромбогеморрагических осложнений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Анализ связи лабораторных показателей с тяжестью неврологического дефицита по шкале Рэнкина (mRS) показал обратную корреляционную зависимость с улучшением неврологического дефицита соотношения t-PA/PAI-1 и уровня металлопротеиназы ADAMTS-13, что свидетельствует о значительной роли функции эндотелия в развитии неврологического дефицита. Также отсутствие неврологических улучшений ассоциируется с нарушением морфофункциональных и количественных характеристик клеток крови, проявляющихся сниженной деформируемостью эритроцитов и увеличенным количеством тромбоцитов, с нарушением функции почек (обратная корреляция улучшения дефицита с повышенным уровнем креатинина), а также с активацией внутреннего пути коагуляции (обратная корреляция с VIII фактором свертывания) и снижением функционирования противосвертывающей системы (прямая корреляция улучшения неврологического статуса с повышением и нормализацией активности АТ-III) (Таблица 42).

Таблица 42 – Корреляционные связи лабораторных показателей с улучшением неврологического статуса по шкале Рэнкина у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в отдаленном периоде

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Соотношение t-PA/PAI-1	-0,315**
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	-0,319**
ADAMTS-13, мкг/л	-0,344**
Креатинин, мкмоль/л	-0,256*
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	-0,245*
Фактор VIII свертывания, %	-0,238*
АТ-III, %	0,213*

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

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей для оценки хорошего функционального исхода в отдаленном периоде по шкале

Рэнкина установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 43).

Таблица 43 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки функционального восстановления в отдаленном периоде по шкале Рэнкина (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Соотношение t-PA/PAI-1	0,12	80%	84%
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	0,36	86%	74%
ADAMTS-13, мкг/л	0,38	83%	69%
Креатинин, мкмоль/л	125,0	77%	73%
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	628	79%	76%
Фактор VIII свертывания, %	159	69%	73%
АТ-III, %	66	68%	72%

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе 7 лабораторных показателей – соотношения t-PA/PAI-1, деформируемости эритроцитов, содержания ADAMTS-13, тромбоцитов, креатинина, активностей VIII фактора свертывания и АТ-III в отношении диагностики тяжести состояния по mRS в отдаленном периоде оценивали посредством ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности. В соответствии с проведенным ROC-анализом пороговое значение для предиктивной модели диагностики составило 0,705 (чувствительность – 87%, специфичность – 89 %).

Для выявления наиболее информативных биомаркеров в прогнозе тромботических осложнений в отдаленном периоде было проведено сравнение лабораторных показателей у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе с тромботическими осложнениями в отдаленном периоде и без тромбогеморрагических осложнений. В таблице 44 представлены статистически значимо различающиеся биомаркеры.

Для изучения связи значимых лабораторных параметров, определенных в острейшем периоде ИИ, с тромботическими осложнениями в отдаленном периоде был проведен корреляционный анализ Пирсона (Таблица 45).

Таблица 44 – Лабораторные показатели в подгруппах пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе с тромботическими осложнениями и без тромбогеморрагических осложнений в отдаленном периоде

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИП с ИИ в анамнезе (тромботические осложнения) (n = 30)	ИП с ИИ в анамнезе (без тромбогеморрагических осложнений) (n = 19)	p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	13,6 [11,5; 15,7]	11,2 [9,9; 14,1]	0,010
Эритроциты, ×10 ¹² /л	6,1 [5,5; 6,6]	5,0 [4,6; 5,8]	0,018
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	0,34 [0,29; 0,36]	0,39 [0,36; 0,41]	0,011
ТАFI, %	301,1 [262,5; 328,0]	255,3 [193,4; 284,7]	0,012
Фактор свертывания VII, %	196,0 [180; 218]	140,0 [124; 178]	0,006
Фактор свертывания VIII, %	164,0 [149; 177]	132 [95; 152]	0,024
t-PA, нг/мл	1,67 [1,4; 1,9]	2,0 [1,75; 2,14]	0,020
VEGF-A, пг/мл	1324 [1265; 1379]	1211 [1115; 1298]	0,008
pTM, нг/мл	459 [433; 478]	396 [355; 461]	0,002
ADAMTS-13, мкг/л	0,32 [0,29; 0,36]	0,43 [0,37; 0,46]	0,001

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

Таблица 45 – Корреляционные связи лабораторных показателей в острейшем периоде инсульта с тромботическими осложнениями в отдаленном периоде у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Фактор VIII свертывания, %	0,342**
Фактор VII свертывания, %	0,391**
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	-0,344**
ТАFI, %	0,306**
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,302**
t-PA, нг/мл	-0,284*
VEGF-A, пг/мл	0,271*
pTM, нг/мл	0,262*
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	0,244*
ADAMTS-13, мкг/л	0,296*

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

Из полученных результатов корреляционного и факторного анализа следует, что в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе наибольший вклад вносит повышенная активность VII и VIII факторов свертывания и ТАFI, сниженная деформируемость эритроцитов, высокий уровень

лейкоцитов, эритроцитов, pTM, VEGF-A при снижении уровней t-PA и ADAMTS-13.

Прогностическая ценность использования лабораторных параметров в прогнозе тромботических осложнений оценивалась с помощью ROC-анализа.

Характеристики области под кривой для активности VIII и VII факторов свертывания, TAFI, деформируемости эритроцитов, количества лейкоцитов и эритроцитов, концентраций pTM, t-PA, VEGF-A и ADAMTS-13 (Таблица 46).

Таблица 46 – Характеристики области под ROC-кривой вышеуказанных лабораторных показателей

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фактор VIII свертывания, %	0,798	0,124	0,003	0,686	0,930
Фактор VII свертывания, %	0,769	0,055	0,004	0,629	0,807
Деформируемость эритроцитов, D _{max}	0,724	0,062	0,011	0,636	0,867
TAFI, %	0,692	0,094	0,011	0,551	0,733
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,681	0,099	0,009	0,587	0,902
t-PA, нг/мл	0,664	0,062	0,011	0,612	0,851
VEGF-A, пг/мл	0,652	0,052	0,011	0,635	0,899
pTM, нг/мл	0,643	0,058	0,011	0,588	0,768
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,611	0,046	0,012	0,489	0,764
ADAMTS-13, мкг/л	0,575	0,023	0,012	0,516	0,729

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 47). Характеристика предиктивной модели прогноза тромботических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе представлена в таблице 48.

Таблица 47 – Пороговые значения значимых лабораторных тестов в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Фактор VIII свертывания, %	150	82%	79%
Фактор VII свертывания, %	184	85%	77%
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	0,36	81%	78%
ТАFI, %	285	83%	73%
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	12,9	79%	76%
t-PA, нг/мл	1,6	70%	61%
VEGF-A, пг/мл	1310	73%	71%
pTM, нг/мл	445	77%	76%
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	6,0	68%	76%
ADAMTS-13, мкг/л	0,38	81%	60%

Таблица 48 – Характеристика предиктивной модели прогноза тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Предикторы	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фактор VIII свертывания, %	1,344	0,004	7,28	3,970	11,325
Фактор VII свертывания, %	0,854	0,001	5,56	2,560	8,922
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax}	1,144	0,008	4,22	1,831	6,158
ТАFI, %	0,952	0,006	4,12	2,962	7,854
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,869	0,002	4,99	2,454	10,654
t-PA, нг/мл	0,845	0,010	4,61	2,568	7,31
VEGF-A, пг/мл	0,874	0,010	4,54	1,388	5,863
pTM, нг/мл	0,497	0,011	4,72	2,186	6,788
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	0,468	0,012	3,91	2,512	5,322
ADAMTS-13, мкг/л	0,439	0,011	3,82	2,569	6,110

Примечание: В – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события.

Значимость и адекватность предиктивной модели объединенного лабораторного показателя в прогнозе тромботических осложнений оценивали

посредством ROC-анализа и определили чувствительность – 87%, специфичность – 82 % при вышеуказанных пороговых уровнях лабораторных показателей.

Отношение шансов возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 10,3 раза (95% ДИ = 7,6–13,8).

Для выявления наиболее информативных лабораторных тестов в прогнозе геморрагических осложнений в отдаленном периоде было проведено сравнение лабораторных показателей у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе с геморрагическими осложнениями в отдаленном периоде и без них. В таблице 49 представлены статистически значимо различающиеся параметры.

Таблица 49 – Лабораторные показатели в подгруппах пациентов с ИП и ИИ в анамнезе с геморрагическими осложнениями в отдаленном периоде и без тромбогеморрагических осложнений

Показатель Md [Q ₁ ; Q ₃]	ИП с ИИ в анамнезе (геморрагические осложнения) (n = 18)	ИП с ИИ в анамнезе (без тромбогеморрагических осложнений) (n = 19)	p
ФВ, антиген, %	6,1 [5,5; 6,6]	5,0 [4,6; 5,8]	0,018
ФВ, активность, %	0,34 [0,29; 0,36]	0,39 [0,36; 0,41]	0,011
Ристоцетиновая активность ФВ, %	48,3 [41,5; 52,3]	61,2 [57,4; 75,7]	<0,001
t-РА, нг/мл	4,6 [3,3; 5,7]	2,0 [1,6; 3,4]	0,009
РАI-1, нг/мл	16,7 [13,9; 24,5]	33,1 [26,6; 41,6]	<0,001
Соотношение t- РА/РАI	0,32 [0,25; 0,39]	0,11 [0,086; 0,230]	<0,001

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

Для изучения связи значимых лабораторных параметров с геморрагическими осложнениями был проведен корреляционный анализ Пирсона (Таблица 50) с последующим факторным анализом.

Таблица 50 – Корреляционные связи лабораторных показателей в острейшем периоде инсульта с геморрагическими осложнениями в отдаленном периоде у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
ФВ, антиген, %	0,351**
ФВ, активность, %	-0,314**
Ристоцетиновая активность ФВ, %	0,306**
t-РА, нг/мл	0,302**
РАI-1, нг/мл	-0,284*
Соотношение t-РА/РАI	0,271*

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

Из полученных результатов корреляционного и факторного анализа следует, что в прогнозе геморрагических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе наибольший вклад вносят снижение уровня антигена к ФВ, а также снижение его активности, снижение уровня РАI-1 при увеличении уровня t-РА и соотношения t-РА/РАI.

Прогностическая ценность использования лабораторных параметров в прогнозе геморрагических осложнений оценивалась с помощью ROC-анализа. Характеристики области под кривой представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Характеристики области под ROC-кривой вышеуказанных лабораторных показателей

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
ФВ, антиген, %	0,744	0,055	0,004	0,673	0,826
ФВ, активность, %	0,725	0,066	0,011	0,611	0,778
Ристоцетиновая активность ФВ, %	0,692	0,064	0,016	0,589	0,736
t-РА, нг/мл	0,681	0,069	0,009	0,587	0,717
РАI-1, нг/мл	0,664	0,062	0,011	0,624	0,828
Соотношение t-РА/РАI	0,652	0,066	0,021	0,641	0,724

Проведенный ROC-анализ для выделенных лабораторных показателей в прогнозе геморрагических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной

чувствительности и специфичности (Таблица 52). Характеристика предиктивной модели прогноза геморрагических осложнений у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе представлена в таблице 53.

Таблица 52 – Пороговые значения значимых лабораторных тестов в прогнозе геморрагических осложнений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
ФВ, антиген, %	52,5	80%	75%
ФВ, активность, %	49,5	81%	73%
Ристоцетиновая активность ФВ, %	51,6	83%	77%
t-РА, нг/мл	4,25	75%	67%
РАI-1, нг/мл	15,8	73%	65%
Соотношение t-РА/РАI	0,27	79%	73%

Таблица 53 – Характеристика предиктивной модели прогноза геморрагических осложнений у пациентов истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе

Предикторы	В	р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
ФВ, антиген, %	0,821	0,009	3,56	1,926	6,238
ФВ, активность, %	1,112	0,008	5,22	3,115	9,245
Ристоцетиновая активность ФВ, %	0,956	0,009	4,87	2,616	8,834
t-РА, нг/мл	0,607	0,012	2,64	0,806	4,303
РАI-1, нг/мл	0,593	0,013	2,58	0,965	5,008
Соотношение t-РА/РАI	0,810	0,009	3,86	1,535	8,344

Примечание: В – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события.

Значимость и адекватность предиктивной модели объединенного лабораторного показателя в прогнозе тромботических осложнений оценивали посредством ROC-анализа и определили чувствительность – 84%, специфичность – 82 % при вышеуказанных пороговых уровнях лабораторных показателей.

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении

оценки возникновения геморрагических осложнений в отдаленном периоде после ИИ у пациентов с ИП, где общее «р» для модели – $1,3 \times 10^{-5}$.

Отношение шансов возникновения геморрагических осложнений в отдаленном периоде у пациентов с ИП и ИИ в анамнезе для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми значениями составило 6,2 раза (95% ДИ = 5,7–11,6).

3.7. 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.

Наиболее часто встречался полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G(-675)4G: гомозиготное состояние выявлено в 32% случаев, гетерозиготное – в 57% случаев. Полиморфизм в гене протромбина (F2: 20210) выявлен у 11 % пациентов: гомозиготное состояние у 4%, гетерозиготное – у 7%; полиморфизм в гене фактора 5 (мутация Лейден, F5: 1691) выявлен у 8% пациентов – гетерозиготное состояние.

У пациентов с ИИ и ИП полиморфизмы в генах метионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G и метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T установлены в 57% и 45% случаев, соответственно (частота G-аллеля в гене MTRR A66G составила 35%, частота T-аллеля в гене MTHFR C677T – 30%).

Исследование корреляционных связей полиморфизмов в генах системы гемостаза: протромбина (F2: 20210), фактора 5 (мутация Лейден, F5: 1691), фактора 7 (F7: 10976), активированного фактора 13 (фибриназа, F13A1: 103),

фибриногена бета (FGB: -455), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: -675), интегрин альфа (гликопротеин Gp1a, ITGA2: 807), тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a, ITGB3: 1565) и фолатного цикла – метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR: 677), метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR: 1298), метионин-синтазы (MTR: 2756), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR: 66) 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.

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 [39].

Статистически значимой связи уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F с частотой встречаемости полиморфизмов в изучаемых генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ и ИП выявлено не было.

3.8. Шкалы оценки функциональных исходов, тромботических и геморрагических осложнений и алгоритм формирования групп риска

Функциональное состояние и тромбогеморрагические осложнения у пациентов, перенесших инсульт – чрезвычайно важный и долговременный проект здравоохранения. Поиск лабораторных тестов прогноза функциональных исходов ИИ и риска тромбогеморрагических 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 (Рисунки 21–23).

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.



Рисунок 21 – Шкала оценки функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода



Рисунок 22 – Шкала оценки возникновения геморрагических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией в отдаленном периоде



Рисунок 23 – Шкала оценки возникновения 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 24). 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 24 – Алгоритм формирования групп риска плохих функциональных исходов ишемического инсульта и тромбогеморрагических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом и истинной полицитемией

Клиническое описание нарушений мозгового кровообращения на фоне истинной полицитемии

Пример 1.

Пациентка К., 54 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с жалобами на головокружение, головную боль, покраснение лица, общую слабость.

Из анамнеза известно, что больная уже около 2 лет отмечала покраснение лица и рук. Самостоятельно стала принимать антигистаминные препараты, на фоне приема которых улучшения не наступало. Постепенно стала отмечать кожный зуд, появились приступы головокружения, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой, выраженной общей слабостью. После обращения к терапевту была выявлена артериальная гипертензия 1-й степени, а после проведения лабораторных исследований были обнаружены эритроцитоз ($8,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($611 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($8,1 \times 10^9/л$), повышение значений гемоглобина (до 178 г/л) и гематокрита (до 59%). В связи с выявленными изменениями в крови была направлена к гематологу. При обследовании в Гематологическом научном центре за 3 месяца до обследования в НЦН был установлен диагноз: «Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия». Определена мутация V617F в гене JAK2 с величиной аллельной нагрузки 37%. Была назначена циторедуктивная терапия гидроксимочевинной 2000 мг/сут. Препараты АСК, рекомендованные гематологом, не принимала.

За три дня до обращения в НЦН стали нарастать вышеперечисленные симптомы в виде резкого усиления головокружения, появления тошноты, рвоты, пациентка не могла самостоятельно встать с постели и передвигаться, в связи с чем была госпитализирована.

При поступлении: состояние удовлетворительное, лицо гиперемировано. Больная нормостенического телосложения (ИМТ = 28 кг/м²). Температура тела 36,3 °С. В легких дыхание везикулярное, выслушивается над всей поверхностью грудной клетки, хрипов нет, частота дыхания – 18 в минуту. Одышки нет. Тоны

сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 ударов в минуту, АД – 140/90 мм рт. ст. Живот не вздут, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный.

Пациентка в сознании, контактна, инструкции выполняет, на вопросы отвечает, головокружение при поворотах. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальные симптомы отрицательные. Выпадения полей зрения нет. Зрачки и глазные щели равные, фотореакции живые, объем движения глазных яблок полный. Нистагма нет. Мягкое небо подвижное. Небный, глоточный рефлекс живые. Пожимание плечами симметричное. Язык по средней линии. Лицо симметричное. Снижена поверхностная чувствительность на левой половине лица. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Речь в норме. Мочеиспускание самостоятельное. Дисфагии нет. Четких парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Патологических знаков нет. Сухожильные рефлекс живые, более выражены слева. Пальце-носовую пробу выполняет левой рукой с дисметрией. В позе Ромберга неустойчива. Оценка по неврологическим шкалам: NIHSS – 9 баллов, индекс Бартель – 75 баллов. Когнитивные функции по шкале MoCA – 20 баллов.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования

МРТ головного мозга: в правом полушарии мозжечка выявляется ишемический малый очаг без четких контуров с повышенной интенсивностью сигнала на ДВИ, слабо пониженной в режимах T2 T2d-1 (Рисунок 25).

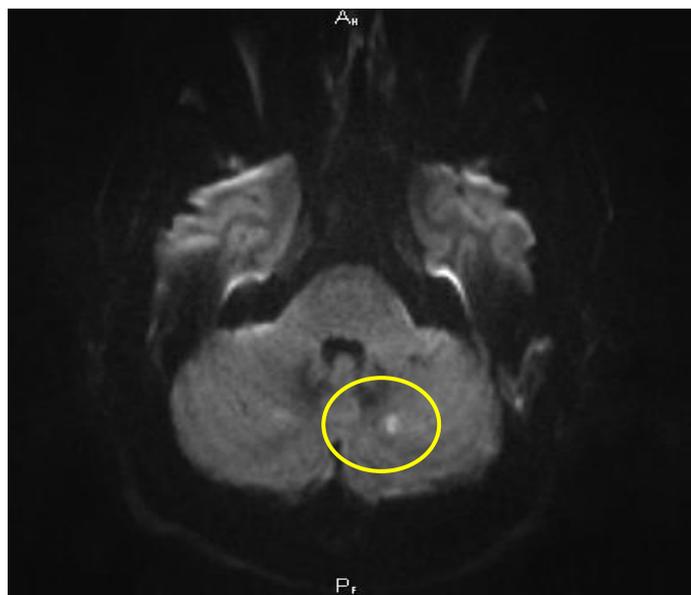


Рисунок 25 – Острый малый очаг ишемии в правом полушарии мозжечка у пациентки К., 54 лет (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии)

Данные соответствуют острому инфаркту. Степень гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) по шкале Fazekas соответствуют стадии F1. МР-ангиография: без патологии.

Эхо-кардиография: без патологии.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: отсутствие стенозов и атеросклеротических бляшек.

Пациентке выполнено лабораторное исследование крови по 80 показателям, проведена оценка возможных рисков. В клиническом анализе крови: эритроцитоз ($7,9 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз, высокий уровень гемоглобина (181 г/л) и гематокрита (60%), тромбоцитоз ($487 \times 10^9/л$); в биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение уровня мочевой кислоты до 510 ммоль/л, креатинина до 105 мкмоль/л, АЛТ – 65 Ед/л, щелочной фосфатазы – 310 Ед/л; агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ – 22%, адреналина – 18%. Обращают на себя внимание резко измененные все измеряемые реологические характеристики эритроцитов со значительно сниженным показателем деформируемости эритроцитов и резко повышенной плотности эритроцитарных агрегатов.

Таблица 54 – Лабораторные показатели пациентки К.

Показатель	Значение	Баллы по шкалам		
		Функционального восстановления	Геморрагических осложнений	Тромботических осложнений
Величина аллельной нагрузки JAK2V617F, %	45	1		0
Концентрация фибриногена, г/л	4,7	1		
Деформируемость эритроцитов (Dlmax), у.е.	0,32	3		2
СРБ, нмоль/л	12,6	1		
VEGF-A, пг/мл	1155	1		0
ADAMTS-13, мкг/л	0,38	0		1
Фактор свертывания VII, %	186	1		3
Фактор свертывания VIII, %	155			3
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	11,8	0		0
Уровень креатинина, мкмоль/л	105	0		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	487	0		
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), %	280			0
ФВ, антиген, %	53,4		1	
Ристоцетиновая активность ФВ, %	55,9		1	
t-PA, нг/мл	1,55		1	1
PAI-1, нг/мл	15,8		0	
Соотношение t-PA/PAI	0,27		1	
pTM, нг/мл	439			0
ИТОГО БАЛЛОВ		8	4	10

На основании анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных, включая ангионейровизуализационные, у пациентки К. было диагностировано «Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в вертебрально-базилярной системе с развитием инфаркта в

правом полушарии мозжечка. Сопутствующим диагнозом была признана Истинная полицитемия».

Была начата терапия в соответствии с клиническими рекомендациями – антитромботическая (100 мг/сутки АСК), нейропротективная, а также циторедуктивная (2000 мг/сут гидроксимочевины).

Тестирование пациентки К. по алгоритму формирования групп риска неблагоприятных функциональных исходов ишемического инсульта и тромбогеморрагических осложнений

Количество баллов по шкале оценки функционального исхода: размер очага (0 баллов) + лабораторные показатели (8 баллов) = 8 баллов – умеренный риск плохого функционального восстановления к концу острого периода.

Количество баллов по шкале оценки возникновения геморрагических осложнений в отдаленном периоде: размер очага (0 баллов) + лабораторные показатели (4 балла) = 4 балла – благоприятный прогноз в отношении возникновения геморрагических осложнений в отдаленном периоде

Количество баллов по шкале оценки возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде: размер очага (0 баллов) + лабораторные показатели (10 баллов) = 10 баллов – **высокий риск возникновения тромботических осложнений** в отдаленном периоде.

К концу острого периода на фоне проводимой терапии снизилась тяжесть неврологических нарушений: оценка по шкале NIHSS составила 8 баллов, по индексу Бартель – 78 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина – 4 балла, уменьшились координаторные нарушения, улучшились показатели крови при стандартном лабораторном обследовании.

Обследование пациентки К. через 17 месяцев показало, что несмотря на проводимую весь период наблюдения циторедуктивную терапию (препаратами гидроксимочевины) в комбинации с антитромботической терапией (АСК 100 мг/сутки) и эритроцитозферез (4 раза), у пациентки развился тромбоз вен нижних конечностей через 11 месяцев после ишемического инсульта.

При анализе динамики неврологических нарушений было выявлено, что у пациентки значительно уменьшились двигательные и вестибулярные расстройства по сравнению с концом острого периода. Однако субъективно пациентка не отмечала снижения частоты головной боли и уменьшение астенического синдрома. При оценке когнитивных нарушений по шкале MoCA через 17 месяцев после ИИ у пациентки К. балл составил 24 по сравнению с 20 баллами в конце острого периода ИИ. При лабораторном обследовании выявлено снижение как величины аллельной нагрузки V617F/JAK2, так и относительное снижение количества всех форменных элементов крови.

Данный пример демонстрирует, что у пациентки К. на фоне ИП при отсутствии выраженной АГ, поражения БЦА, кардиальной патологии в сочетании со значительными гемореологическими нарушениями и изменениями морфофункциональных характеристик клеток крови развилось ОНМК по типу гемореологической микроокклюзии с формированием малого очага ишемии мозга. Развитие ИИ по типу ГМО у пациентки с ИП ассоциировалось с характерным профилем лабораторных показателей в острейшем периоде, а проведение расширенного лабораторного обследования и тестирования по разработанным клинико-лабораторным шкалам позволило с высокой точностью оценить риск развития у пациентки К. тромботических осложнений в отдаленном периоде в виде тромбоза вен нижних конечностей.

Пример 2.

Пациент С., 59 лет, при поступлении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» предъявлял жалобы на слабость в левой руке и ноге. Заболел остро на фоне абсолютного здоровья, утром не смог встать с постели из-за слабости в левой руке и ноге. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в неврологический стационар.

Из анамнеза известно, что у пациента верифицированный диагноз: «Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия», установленный 3 года назад. Определена мутация V617F в гене JAK2 с величиной аллельной нагрузки 49%. Назначенную циторедуктивную терапию принимает нерегулярно.

Кроме того, более 5 лет эпизодически отмечает головные боли, сопровождаемые повышением АД до 150/90 мм рт. ст., приверженность к гипотензивной терапии низкая – также нерегулярно принимал эналаприл 10 мг, уровень «рабочего» давления не более 130/80 мм рт. ст. При осмотре: ИМТ – 30 кг/м², АД – 150/90 мм рт. ст., пульс – 84 удара в минуту, ритмичный.

В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных симптомов нет, парез мимической мускулатуры справа. Выраженный левосторонний гемипарез, левосторонняя гемигипестезия. Мышечный тонус повышен в левой руке и ноге по спастическому типу. Сухожильные рефлексы повышены слева. Положительный симптом Бабинского слева. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования

МРТ головного мозга: в правом полушарии большого мозга в сером и прилежащем белом веществе центральных извилин с распространением на задние отделы лобной доли и глубокие отделы белого вещества на уровне верхней трети центральных извилин выявляется очаг с неровными нечеткими контурами повышенной интенсивности сигнала на ДВИ (b1000), пониженной – на ИКД-карте, слабо повышенной – в режимах T2 и T2d-f, слабо пониженной – в T1 (Рисунок 26).

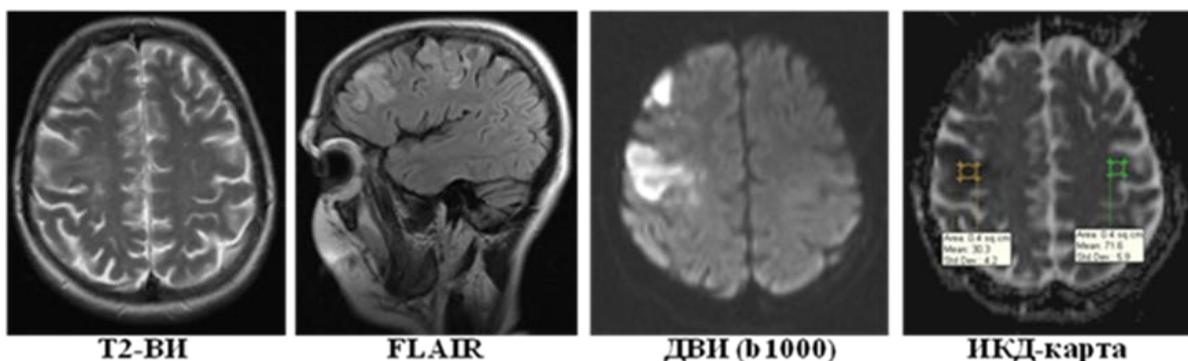


Рисунок 26 – Острый инфаркт в правом полушарии головного мозга у больного С., 59 лет

1 – режим T2 и T2d-f; 2 – режим FLAIR; 3 – по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (b1000); 4 – по данным диффузионно-

взвешенной магнитно-резонансной томографии ИКД – карта (ИКД – измеряемый коэффициент диффузии).

При Эхо-КГ источник кардиальной эмболии не обнаружен. МР-ангиография: гемодинамически незначимый стеноз правой ВСА

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты – стенозы: справа – в бифуркации общей сонной артерии (ОСА) 25–30%, ВСА < 30 % (Рисунок 27).



Рисунок 27 – Пациент С., 59 лет. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Атеросклеротическая бляшка средней/гиперэхогенной эхоструктуры с небольшим кальцинированием в области покрышки в бифуркации общей сонной артерии с переходом на синус внутренней сонной артерии

1 – бляшка (стрелки) приводит к стенозу на 20–25% (серошкальный режим);
2 – в режиме цветового доплеровского сканирования видно окрашивание кровотоком по контуру бляшки, что подтверждает гемодинамическую незначимость стеноза;

Пациенту С. было выполнено исследование крови по расширенному лабораторному профилю (Таблица 55) и проведена оценка возможных рисков согласно разработанным шкалам и алгоритму обследования. Была определена

аллельная нагрузка V617F в гене *JAK2*, составившая 63%; т. е. несмотря на получаемую циторедуктивную терапию, у пациента С. наблюдалось увеличение аллельной нагрузки по сравнению с моментом постановки диагноза (49%), что свидетельствует об активации опухолевого клона и повышении миелопролиферации.

В клиническом анализе крови: выраженный эритроцитоз (до $7,0 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз, лейкоцитоз; в биохимическом анализе крови: повышенный уровень креатинина – 138 ммоль/л, мочевины – 8,4 ммоль/л, СРБ – 20,5 нмоль/л, мочевой кислоты до 656 мкмоль/л, активности факторов свертывания VIII (до 200%) и VII (до 188%); сниженная агрегация тромбоцитов с индуктором АДФ – 15%, с адреналином – 11%.

Таблица 55 – Лабораторные показатели пациента С.

Показатель	Значение	Баллы по шкалам		
		Функционального восстановления	Геморрагических осложнений	Тромботических осложнений
Величина аллельной нагрузки V617F в г JAK2, %	63	3		1
Концентрация фибриногена, г/л	6,1	3		
Деформируемость эритроцитов (Dlmax), у. е.	0,39	1		1
СРБ, нмоль/л	20,5	2		
VEGF-A, пг/мл	1925	1		1
ADAMTS-13, мкг/л	0,38	0		1
Фактор свертывания VII, %	188	1		3
Фактор свертывания VIII, %	200			3
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	16,3	1		1
Уровень креатинина, мкмоль/л	138	1		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	546	1		
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI), %	293			1
ФВ антиген, %	49,2		3	
Ристоцетиновая активность ФВ, %	45,3		3	
t-PA, нг/мл	5,50		3	0
РАI-1, нг/мл	10,8		2	
Соотношение t-PA/РАI	0,51		1	
pTM, нг/мл	472			1
ИТОГО БАЛЛОВ		14	12	13

Тестирование пациента С. по алгоритму формирования групп риска плохих функциональных исходов ишемического инсульта и тромбгеморрагических осложнений

Количество баллов по шкале оценки функционального исхода: размер очага (2 балла) + лабораторные показатели (14 баллов) = 16 баллов – **очень высокий риск плохого функционального восстановления к концу острого периода.**

Количество баллов по шкале оценки возникновения геморрагических осложнений в отдаленном периоде: размер очага (2 балла) + лабораторные показатели (12 балла) = 14 баллов – **очень высокий риск развития геморрагических осложнений в отдаленном периоде.**

Количество баллов по шкале оценки возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде: размер очага (2 балла) + лабораторные показатели (13 баллов) = 15 баллов – **очень высокий риск возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде.**

Высокий риск развития сочетанных тромбогеморрагических осложнений в отдаленном периоде.

Согласно вышеуказанным анамнестическим, клиническим и лабораторно-инструментальным данным был поставлен диагноз: «ОНМК по ишемическому типу с развитием инфаркта мозга в системе правой ВСА. Артериальная гипертензия II ст. Истинная полицитемия».

Наиболее вероятным механизмом развития указанного ишемического инсульта, судя по нейровизуализационной картине, мог явиться атеротромботический подтип с возможной артерио-артериальной эмболией, очень высокий риск развития тромбогеморрагических осложнений.

На фоне проведенного лечения в соответствии с протоколами обследования и лечения больных с ОНМК (анти тромботическая, нейропротективная и симптоматическая терапия) состояние больного несколько улучшилось: выросли сила и объем движений в левых конечностях, пациент самостоятельно смог передвигаться и обслуживать себя. На фоне циторедуктивной и нейрометаболической терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов.

На фоне продолжения рекомендованной регулярной циторедуктивной и анти тромботической терапии (АСК 100 мг/сутки) через 6 месяцев после перенесенного ИИ у пациента С. развился геморрагический синдром, проявившейся в виде экхимозов, носовых, десневых и массивных

геморроидальных кровотечений, что потребовало отмены антитромботической терапии.

Через 9 месяцев после ИИ у пациента С. развилось повторное ОНМК по ишемическому типу в той же системе в правом полушарии в бассейне правой СМА с образованием среднего очага ишемии. В неврологическом статусе это проявилось нарастанием слабости в левых конечностях. Вновь было назначено антитромботическое лечение (учитывая неэффективность АСК, было дано предпочтение курантилу 75 мг/2 раза в сутки).

Через 6 месяцев с момента развития повторного инсульта было проведено комплексное обследование пациента. Не обнаружено значимых изменений в картине ангионейровизуализации. Аллельная напряженность по мутации V617F в гене JAK2 сохранялась на уровне 61%, отмечались гиперагрегация эритроцитов и тромбоцитов (несмотря на гемокорректорную и цитотоксическую терапию).

Данный клинический пример демонстрирует, что развитие ИИ на фоне ИП у пациента с умеренно выраженной АГ и гемодинамически незначимым стенозом ВСА происходило по атеротромботическому подтипу по характеру артерио-артериальной эмболии и характеризовалось плохим функциональным восстановлением и развитием сочетанных тромбгеморрагических осложнений.

Заключая клинические примеры, еще раз подчеркнем необходимость проведения тестирования пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта по разработанному алгоритму обследования (в том числе с контролем уровня аллельной нагрузки V617F в гене JAK2) с целью дополнительного более интенсивного наблюдения за такими пациентами, с проведением персонализированного подбора антитромботической и циторедуктивной терапии для минимизации рисков тромбгеморрагических осложнений и улучшения прогноза пациентов с подобными коморбидными состояниями.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многообразие ишемического инсульта объединяет единый механизм – нарушение микро- и макроциркуляции в кровоснабжающих головной мозг сосудах. Развитие тромбоза – многокомпонентный процесс, включающий в себя нарушения гемореологии, снижение антитромботических свойств эндотелия, активацию системного воспалительного ответа и дисрегуляцию параметров системы гемостаза [78, 292].

Актуальный этап развития ангионеврологии рассматривает гетерогенность нарушений мозгового кровообращения в достаточно широком аспекте многообразия причин и механизмов их развития. Возможности исследовательской базы расширили список традиционных факторов, способствующих развитию НМК. В этот перечень попали и заболевания крови, имеющие свою «достойную» веку в возникновении, прогрессировании и ухудшении течения уже имеющейся цереброваскулярной патологии. Одними из таких коморбидных нозологий, сопровождающих развитие сосудистой патологии мозга, являются миелопролиферативные заболевания, в частности истинная полицитемия.

Современный взгляд позволяет рассматривать ИП не только как заболевание системы крови, но и как ангиологическую проблему ввиду возможности развития различных тромботических, геморрагических, в том числе церебральных осложнений. Основу возникновения подавляющего большинства ишемических НМК составляет атеросклеротическая и гипертоническая ангиопатия [86, 230, 280].

У больных с ИП артериальная гипертензия встречается в 60–80% случаях и возникает на любом этапе заболевания, в том числе в период клинико-гематологической ремиссии ИП [27, 29, 241, 300]. Патологические нарушения реологических свойств крови, системы гемостаза и активности ангиогенеза при коморбидности ИИ и ИП разнообразны по генезу и клиническим проявлениям. Они включают широкую палитру нарушений тромбообразования: от системной кровоточивости, в том числе с тяжелыми кровоизлияниями в ткань головного

мозга, до ДВС-синдрома и рецидивирующих тромбозов магистральных артерий головы; от геморрагических синдромов до тромбозов вен и облитерации артерий, приводящих к развитию гангрены конечностей и инфарктов органов [62, 64, 294].

Оценка сосудистых факторов риска развития ИИ у пациентов с ИП в проведенном исследовании показала, что у всех обследованных отмечалась артериальная гипертензия, при этом у преимущественного большинства пациентов с ИП регистрировалась АГ 1-й степени – в 64% случаев и 2-й степени – в 33% случаев; АГ 3-й степени зарегистрирована только в 3% случаев. Другой сосудистый фактор риска – атеросклероз, определяемый по степени поражения брахиоцефальных артерий, отмечался в 55% случаев. Надо отметить, что в коморбидной группе пациентов с ИИ и ИП выраженная степень стеноза артерий, питающих мозг, от 50% и выше в сочетании АГ 3-й степени не встречалась вообще. Как известно, гемодинамически значимым принято считать стеноз церебральной артерии (в основном ВСА) на 70% и более, но нарушения мозгового кровообращения, возникающие вследствие эмболии, могут быть реализованы при любой степени каротидного стеноза [86, 87]. Последнее особенно актуально и, возможно, происходит у пациентов с ИП с учетом гипервязкости и гиперкоагуляции, обусловленных гематологическим заболеванием [148].

Рассмотрение результатов ультразвукового исследования БЦА у обследованных пациентов с сочетанием ишемического инсульта и ИП показало менее выраженное их поражение по сравнению с лицами без гематологической патологии. Так, у коморбидных больных с атеротромботическим подтипом инсульта степень стеноза не превышала 50%, а у пациентов с ишемическим инсультом по типу гемореологической микроокклюзии были отмечены лишь незначительные изменения комплекса интима-медиа магистральных артерий головы. Наши данные по наличию АСБ у пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии сопоставимы с единичными данными других исследователей, которыми показано, что при этом подтипе инсульта выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз или васкулопатия) минимальна [33, 85, 301].

Дислипидемия и сахарный диабет также являются важными факторами риска развития ишемического инсульта [15, 81]. Наряду с этим, в ряде работ показано, что такие факторы риска сердечно-сосудистой патологии, как курение, диабет и нарушения липидного обмена ожидаемо статистически значимо влияют на вероятность развития тромбозов, в том числе церебральной локализации, при ИП [115, 135, 151, 190, 297]. Однако в обследованной нами группе курение и СД 2 типа у пациентов с ИП, как с ИИ, так и без него встречаются в значительной степени реже, чем у пациентов без ИП, а дислипидемия встречается только в 3% случаев. Вместе с тем, описано влияние этих факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при другой коморбидной ситуации – сочетании ишемического инсульта и сахарного диабета 2 типа [6, 7, 81].

Влияние пола и возраста как факторов риска развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений при ИП также имеет место, но в нашем исследовании каких-либо особенностей течения ИИ в группе с ИП и без нее в зависимости от гендерной принадлежности и возраста выявлено не было.

Особенностью исследуемой нозологической группы пациентов с истинной полицитемией являются их выраженные и отличительные лабораторные показатели, которые необходимы как при диагностике заболевания, так и при мониторинговании адекватности лечения. Определенные достижения в области лечения пациентов с ИП достигнуты и описаны в соответствующих рекомендациях [46, 281, 295].

Исследование профиля лабораторных показателей у обследованных нами пациентов с ИИ на фоне ИП выявило характерные отклонения в системе кровь–сосудистая стенка по сравнению с пациентами без ИП. Так, прогрессивное увеличение количества всех клеток крови с их значительными морфофункциональными нарушениями сочеталось с активацией плазменного звена гемостаза, выраженным снижением фибринолиза и дисфункцией эндотелия при активации патологического ангиогенеза и асептического воспаления.

Кроме вышеописанных изменений в лабораторных показателях, были получены и различия в группах пациентов в зависимости от размера очага поражения мозга. Обнаружено, что у пациентов с тромбозом в различных сегментах брахиоцефальных артерий и большими и средними очагами поражения мозга, у которых инсульт носил характер артерио-артериальной эмболии при отсутствии тяжелого кризового течения АГ и гемодинамически значимых атеростенозов, основной вклад в развитие ИИ и его осложнений вносят как значительные изменения реологических характеристик и нарушения морфофункциональных свойств клеток крови, так и выраженная дисрегуляция системы гемостаза и активация патологического ангиогенеза.

У пациентов с малыми очагами поражения головного мозга развитие ИИ по типу гемореологической микрооклюзии. Основной патогенез его возникновения связан с гипервязкостью крови, обусловленной нарушениями реологических характеристик клеток крови, преимущественно эритроцитов. В целом, изменения реологических характеристик эритроцитов позволяют нам говорить о существенной составляющей патологии эритроцитов в патогенезе тромбообразования у больных с инсультом. Подобные факты участия эритроцитов в процессах активации свертывания крови подтверждаются фундаментальными исследованиями, в которых показано, что эритроциты не только являются плацдармом для прикрепления нитей фибрина и для активации факторов свертывания крови, но и что они при их количественных, морфологических и функциональных изменениях могут явиться важным проагрегантным пусковым механизмом для тромбоцитарной агрегации и запуска каскада тромбообразования [5, 13, 44, 64, 70, 85, 106, 290, 292].

Ведущим механизмом действия препаратов АСК является ингибирование циклооксигеназы (СОХ), а основной их «мишенью» – влияние на агрегацию тромбоцитов. В проведенной нами оценке уровня агрегации тромбоцитов у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта отмечено статистически значимое ее снижение относительно нормальных значений, независимо от приема

препаратов АСК. 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 [2].

Более того, у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта влияние АСК компенсируется впервые обнаруженным позитивным эффектом снижения маркеров воспаления и активности ангиогенеза таких как СРБ, IL-6, TNF- α , 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, VEGF-A, bFGF. Этот факт, расширяющий представления о возможных биологических реакциях на действие антиагрегантных препаратов у этой категории больных, требует более пристального рассмотрения, детализации и дальнейшего изучения [98, 158, 304].

Особый интерес и звучание имеет описание клинического течения инсульта при подобной коморбидной патологии. В наблюдаемых нами случаях при развитии тромбоза магистральных артерий головы при атеротромботическом подтипе инсульта отмечено постепенное флуктуирующее начало и развитие неврологической симптоматики в течение нескольких часов (до нескольких суток), что объясняется динамикой нарастания тромбоза, его возможной частичной реканализацией и повторным тромбированием с формированием зоны ишемии.

Вместе с тем, инсульт по типу гемореологической микроокклюзии по клиническому течению характеризовался острым началом, начинаясь, как правило, с рвоты, системного головокружения, общей слабости. При нейровизуализации более половины инфарктов при этом механизме развития инсульта были локализованы в корковом веществе большого мозга или мозжечка. Характерным для пациентов с обследованной коморбидной патологией являлось отсутствие лакунарных «гипертонических» инфарктов. Подобные описания клинической симптоматики цереброваскулярной

патологии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями приводятся в работах Кузнецовой П.И. [33, 293].

Открытие в 2005 году мутации V617F в гене JAK2 явилось знаменательным событием. Связь уровня аллельной нагрузки с неблагоприятным течением истинной полицитемии была обнаружена разными авторами [184, 210, 215, 218, 240], и в настоящее время ее определение (уровень аллельной нагрузки выражают в виде отношения уровня мутантного аллеля JAK2V617F к уровню аллеля дикого типа JAK2) является показанием при проведении диагностических исследований и осуществления контроля эффективности лечения ИП [44, 292].

Проведение корреляционного анализа по результатам исследования крови в обследованном нами контингенте больных не выявило зависимости между мутацией в гене JAK2 и возрастом пациента. Наши данные отличаются от результатов ряда других исследователей, которыми установлена положительная корреляционная связь между этими показателями, в которых также были подчеркнуты и особенности развития ИП в зависимости от возраста [118].

Вместе с тем, нами подтверждена связь между аллельной нагрузкой и уровнем гемоглобина. Такая ситуация, приводимая и в других работах, объясняется высоким уровнем пролиферации в костном мозге, что увеличивает количество эритроцитов и, соответственно, гемоглобина [182, 183].

В нашем исследовании показано, что высокая аллельная нагрузка JAK2 не столько влияет на уровень гемоглобина, сколько на функциональные характеристики эритроцитов, значительно увеличивая прочность эритроцитарных агрегатов и ухудшает их деформационные свойства.

Особый интерес представляло проведение анализа зависимости ассоциации очагов поражения головного мозга при ишемических инсультах от выраженности аллельной нагрузки в гене JAK2V617F. В данной работе у пациентов с ИП, у которых развился ИИ, более высокая аллельная нагрузка в гене JAK2V617F

ассоциируется с большими и средними очагами поражения головного мозга и с развитием повторных тромботических осложнений. Соответственно стоит предположить, что ИИ с образованием более крупных очагов поражения головного мозга и развитие повторных тромбозов различной локализации может ассоциироваться и зависеть от эффективности лечения и терапии непосредственно ИП. Так, полученные результаты клинических исследований Меликян А.Л. с соавторами, Vannucchi et. al и Verstovsek et. Al доказали эффективность ингибитора JAK2 рутоксолитиниба в купировании массивной спленомегалии, конституциональных симптомов, ассоциировавшихся со снижением аллельной нагрузки в гене JAK2V617F у больных с ИП и первичным миелофиброзом [51, 216, 217, 250, 252].

При рассмотрении зависимости состояния пациентов к концу острого периода инсульта нами получено, что уровень аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* более 47% является маркером вероятности плохого функционального восстановления к концу острого периода инсульта. В отдаленном периоде через 16-18 месяцев после развития инсульта высокая аллельная нагрузка в 2,9 раз увеличивает риск тромботических осложнений в виде повторных ишемических инсультов.

Обнаружены различия в количественных значениях лабораторных показателей пациентов с ИИ на фоне ИП в зависимости от размеров инфаркта моза. Так, для группы пациентов с ИИ на фоне ИП с большими и средними очагами поражения мозга характерно наличие более высокого количества лейкоцитов и тромбоцитов, более высокая активность фактора свертывания VIII, значительная депрессия фибринолиза с увеличением ингибиторов и снижением активаторов фибринолиза и увеличением факторов роста.

При этом у пациентов группы с малыми очагами отмечались как очень высокое увеличение количества эритроцитов, так и их худшие реологические характеристики со снижением их деформируемости, увеличением времени образования трехмерных агрегатов и плотности самих эритроцитарных агрегатов.

Прогрессирование любого заболевания сопровождается функционально-структурными изменениями тех или иных форменных элементов крови. Особый интерес вызывают изменения эритроцитов, мембраны которых являются моделью молекулярной организации плазматических мембран. От структурной организации мембран эритроцитов во многом зависят их агрегационная активность и деформируемость, являющиеся важнейшими компонентами микроциркуляции [48, 49, 106, 265].

Увеличение ригидности и нарушения деформируемости клеток отмечаются при ряде онкологических заболеваний. Подобное снижение эластических свойств эритроцитов наблюдается также при заболеваниях крови [27, 62, 63, 69, 162, 194, 165]. Нарушение агрегационной способности красных клеток крови сопровождает заболевания сердечно-сосудистой системы. У больных стенокардией выявлено достоверное увеличение способности клеток к образованию между собой комплексов с одновременным ростом как вязкости цитоплазмы эритроцитов, так и вязкости крови в целом [66, 69, 70].

Изменение реологических характеристик крови происходит как при артериальной гипертензии, так и при атеросклерозе, и влечет за собой нарушение микроциркуляции и развитие сосудистых осложнений. Важным механизмом гемореологических нарушений при артериальной гипертензии считается повышение агрегации эритроцитов и другие изменения их характеристик [5, 42, 61, 284].

Изменения микрососудов начинаются с рефлекторного спазма, сопровождающегося уменьшением просвета артериол и капилляров, последующей быстрой сменой противоположным эффектом расширения всей сосудистой сети зоны воспаления, прежде всего посткапилляров и венул. Развивающееся при этом повышение сосудистой проницаемости на уровне микроциркуляторного русла является одним из признаков воспаления (воспалительного выпота и воспалительного клеточного инфильтрата) [32, 34, 229]. Кроме того, факторы, продуцируемые измененным эндотелием (TNF- α ,

фибриноген, рТМ) могут в разной степени модифицировать мембраны эритроцитов, нарушая их состав и, соответственно, их реологические характеристики [35, 106, 228].

Профиль лабораторных показателей, типичный для пациентов с ИП в острейшем периоде ИИ, характеризуется значительным увеличением количества всех клеток крови, а также специфическими нарушениями их функциональных и морфологических свойств (значительным снижением деформируемости и увеличением прочности образующихся агрегатов эритроцитов, снижением агрегационных свойств тромбоцитов). Методами клинико-лабораторного анализа показано, что морфофункциональные изменения эритроцитов возникают раньше и играют ведущую патогенетическую роль в формировании и прогрессировании ишемической гипоксии головного мозга [5, 76, 77, 135, 137]. Выявленные морфофункциональные изменения эритроцитов способствуют формированию ишемической гипоксии мозга и могут являться ранними диагностическими критериями развивающегося атеросклеротического процесса. Степень этих изменений в сочетании с данными агрегационных свойств клеток крови (тромбоцитов и эритроцитов) имеет важное прогностическое значение в отношении прогрессирования цереброваскулярного процесса [152].

Активация плазменного звена гемостаза проявляется в повышении тканевого фактора и уровня фибриногена, выраженной активации VII фактора свертывания при умеренном повышении активности фактора VIII по сравнению с пациентами с ИИ без ИП и нарушением фибринолиза, которое хоть и отличается от группы без ИП по более высокому уровню t-PA и низкому PAI-1 и соответственно по их соотношению, но также и различается по значительно увеличенному активируемому тромбином ингибитору фибринолиза TAFI. В группе сравнения выявлена более высокая активность VIII фактора свертывания и более высокий уровень D-димеров при сниженной концентрации PLG, t-PA и повышенного PAI-1. Со стороны функции эндотелия также выявлены специфические изменения, проявляющиеся, с одной стороны, увеличением рТМ, а с другой стороны, истощением ФВ и его активности наряду со снижением

металлопротеиназы ADAMTS-13. В лабораторном профиле у пациентов с ИП в острейшем периоде НМК также отмечается характерная для этой группы больных активация патологического ангиогенеза, выражающаяся значительным повышением факторов роста – bFGF, VEGF-A, TGF- β 1 и 20-NETE, изменением показателей воспаления, отражающееся в повышенном уровне СРБ и интерлейкинов IL-1 β , IL-6 при неожиданно более низком уровне TNF- α по сравнению с пациентами с ИИ без ИП. Среди общих биохимических показателей пациенты с ИП в острейшую стадию ИИ отличаются более высоким уровнем креатинина и ожидаемо для этой категории пациентов более высоким уровнем мочевой кислоты.

У пациентов с ИП отмечается более высокая концентрация фибриногена, pTM, активность TAFI и TF и активность VII фактора свертывания, снижение количества и активности ФВ, АТ-III и ADAMTS-13 по сравнению с группой пациентов без ИП.

По нашим данным, аллельная нагрузка мутации V617F в гене *JAK2* играет существенную роль в развитии тромботических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом, развившемся на фоне истинной полицитемии. При анализе влияния аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* на тромбогенный потенциал в острейшем периоде ИИ нами были выявлены основные лабораторные показатели с наибольшей взаимосвязью с величиной аллельной нагрузки этой мутации. По нашим данным, наибольшее влияние высокая аллельная нагрузка *JAK2*V617F оказывает на

- снижение деформируемости эритроцитов
- увеличение активности фактора свертывания крови VII

Далее (по мере снижения взаимовлияния) высокая аллельная нагрузка мутации V617F в гене *JAK2* ассоциирована с активацией патологического ангиогенеза через

- VEGF-A,
- TGF- β 1,
- связана с высоким уровнем тромбоцитов в сочетании с

- изменением их агрегационных свойств и
- дисфункцией эндотелия через снижение ADAMTS-13 и
- увеличение p-ТМ.

Данные о взаимосвязи величины аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* с тромботическими осложнениями, нарушением функций и изменением количества тромбоцитов у пациентов при различных МПЗ были получены и другими авторами. Так в исследованиях Levine R.L. при эссенциальной тромбоцитемии была показана связь величины аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* со значительным увеличением количества тромбоцитов при снижении их функциональных свойств [130, 163]. Однако исследователи Campbell P.J. et al. указывают на связь аллельной нагрузки со снижением количества тромбоцитов и развитием кровотечения при миелофиброзе [91, 199].

Le Bousse-Kerdiles et al. еще в 2001 году до открытия мутации V617F в гене *JAK2* показали участие TGF- β и bFGF в патогенезе идиопатического миелофиброза. Ассоциация факторов роста, интерлейкинов и некоторых показателей гемостаза с величиной аллельной нагрузки V617F в гене *JAK2* была описана при МПЗ и другими исследователями [137, 231]. Однако работ, в которых описывались взаимосвязи аллельной нагрузки в гене *JAK2* с параметрами гемореологии, гемостаза, воспаления и ангиогенеза у пациентов с истинной полицитемией и инсультом одновременно, в доступных литературных источниках нами найдено не было.

Динамическая природа гемостаза и ангиогенеза позволяет непрерывно приспосабливаться к меняющимся условиям и функционировать в тесном взаимодействии с другими системами [44, 253]. Гемостаз и ангиогенез по принципу мультипараметрического регулирования не только реагируют на повреждение ткани мозга, но и отвечают на различные смещения биологически активных веществ, связанных с молекулярно-генетическими нарушениями при Rh-отрицательных МПЗ, активацией JAK-STAT сигнального пути и пролиферацией ростков костного мозга с появлением в периферической крови увеличенного количества клеток крови. Это означает, что повреждение ткани

мозга и одновременно миелопролиферативный процесс сказываются на гемореологических параметрах, деятельности гемостаза, активности ангиогенеза и воспаления. При этом нарушения реологических свойств крови, гемостаза и ангиогенеза при ИИ без ИП и при ИИ с ИП возможно ассоциированы с несколькими механизмами изменения и «пусковым механизмом», т.е. возникновение тромбогеморрагических осложнений при коморбидности острого ишемического НМК и ИП обусловлено иными факторами, чем при отсутствии онкогематологического процесса.

В результате проведенных нами сопоставлений установлены основные тенденции изменений лабораторных показателей у пациентов с ИИ и ИП, ассоциированные с гематологическим заболеванием (ИП):

1) значительное увеличение в периферической крови количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов;

2) наличие мутаций V617F в гене *JAK2*;

3) значительное ухудшение реологических характеристик эритроцитов, обусловленное прежде всего существенным нарушением эластичности их мембран с увеличением (иногда катастрофическим) ее жесткости, и, как следствие, лишение эритроцитов способности адекватно деформироваться и проходить через капилляры сосудистой системы мозга, что совпадает с данными других исследователей [224];

4) со стороны свертывающей системы:

– несостоятельность функций тромбоцитов, их качественная неполноценность и, как следствие, значительно сниженная АДФ- и Адр-агрегация тромбоцитов за счет истощения их альфа-гранул;

– развитие вторичного синдрома Виллебранда, возможно связанное с усиленной протеолитической деградацией ФВ и наличием циркулирующих протеаз, присутствующих при миелопролиферации, а также, возможно, за счет действия аутоантител, направленных на сайты связывания ФВ с тромбоцитарными рецепторами [203];

– значительное увеличение активности VII фактора свертывания;

5) со стороны противосвертывающей системы и фибринолиза: снижение АТ-III, увеличение активируемого тромбином ингибитора фибринолиза ТАФИ;

6) значительное увеличение активности вторичного патологического опухолевого ангиогенеза, о чем свидетельствует гиперпродукция цитокинов и факторов роста [17, 164, 290].

Лабораторные показатели у пациентов с ИИ и ИП, ассоциированные только с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения:

1) увеличение АДФ- и Адр-индуцированной агрегации тромбоцитов;

2) значительное увеличение активности VIII фактора свертывания, D-димера;

3) депрессия фибринолиза, выражающаяся как в снижении тканевого активатора плазминогена и активности плазминогена, так и в значительном увеличении ингибитора активатора плазминогена.

Таким образом, при коморбидности ИИ и ИП возникает ряд изменений показателей крови, характерных как для истинной полицитемии, так и для ишемического инсульта с превалирующим влиянием истинной полицитемии.

Подобные результаты в отношении вклада различных коморбидных заболеваний в развитие и прогрессирование цереброваскулярной патологии были описаны в ряде работ. Так, в исследованиях Антоновой К.В. была показана определяющая роль СД 2 типа для неблагоприятного течения острых цереброваскулярных заболеваний [6, 7]. Кроме того, заболевания соединительной ткани, такие как васкулит при системных заболеваниях, васкулиты, ассоциированные с гепатитами, раком и приемом лекарственных средств, могут быть основной причиной инсульта у лиц молодого возраста [19, 123]. При таком заболевании кроветворной системы, как миеломная болезнь, развивается амилоидная ангиопатия, которая играет ведущую роль в развитии значительных когнитивных нарушений и цефалгического синдрома [146].

Тромбогеморрагические осложнения при ИИ на фоне ИП возможно обусловлены молекулярно-генетическими нарушениями, приводящими к независимой от влияния внешних факторов активации JAK-STAT сигнального

пути, проявляющейся пролиферацией миелоидных ростков и активацией синтеза опухолевых цитокинов. Все это влечет за собой прогрессивное увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови при значительной их морфофункциональной несостоятельности, что при сочетании с патологическим синтезом цитокинов возможно является механизмом, дополнительно стимулирующим каскад патологических изменений гемостаза, ангиогенеза и функции эндотелия при ИИ.

При повторном клиническом обследовании пациентов (через 16–18 месяцев) была проведена оценка частоты развития и видов тромбгеморрагических осложнений, произошедших в течение этого срока. Количество развившихся тромботических, геморрагических и смешанных осложнений в основной группе явно преобладало, причем одним из ключевых элементов в потенцировании тромботических осложнений у пациентов с ИП (преимущественно в виде повторных НМК) являлась аллельная нагрузка мутации V617F в гене *JAK2*.

Среди факторов риска развития повторных тромботических осложнений (в отдаленном периоде инсульта) следует отметить снижение скорости полной дезагрегации эритроцитов (γ -dis), повышение концентрации эндотелина-1 и молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1. Усиление нарушения на уровне микроциркуляторного русла могло быть одновременно как следствием, так и причиной увеличения воспалительных реакций, отразившихся в разбалансировании про- и противо - воспалительных интерлейкинов, и прежде всего в нарастании IL-6.

Гемостатический гомеостаз регулируется соотношением тромбогенных и антитромбогенных соединений. При нарушении их баланса в сторону секреции тромбогенных веществ развивается тромбоз. Поэтому важно отследить те или иные причины, условия и наличие факторов тромбогенного риска, при которых чаще всего возникали и повторялись тромбозы у данной категории пациентов. У пациентов с ИИ на фоне ИП необходимо выявить состояние предтромбоза или так называемое «состояние тромботической готовности» [8, 49, 255], способное

объединить в себе лабораторные маркеры тромбогенности и клинические признаки предтромбоза. Именно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах тромбогенного риска и их сочетании с высокой вероятностью способна проявиться повторными НМК и тромбозами различной локализации.

Следует отметить, что пациенты с ИП как до наступления ИИ, так и в периоде наблюдения принимали специфическую циторедуктивную терапию – препараты гидроксимочевины или интерфероны альфа (α -IFN). С одной стороны, это может рассматриваться как дополнительный фактор риска развития ИИ и тромботических осложнений у этой категории пациентов. С другой стороны, тот факт, что пациенты получали циторедуктивную терапию как до ИИ, так и после него, и анализ вероятности различия исследуемых показателей от влияния и особенностей данного вида лечения не выявил статистически значимых различий, позволяет связывать изменения изучаемых лабораторных показателей с течением и последствиями ИИ на фоне ИП.

Согласно триаде Вирхова, одной из патогенетических причин тромбоза могут быть изменения характеристик потока крови, которые могут послужить триггером для развития тромботических осложнений.

У пациентов с ИП в острейшем периоде ИИ при значительном увеличении количества всех клеток крови выявляются специфические нарушения функциональных и морфологических свойств эритроцитов, связанные с изменением пластичности их мембран и характеризующихся значительным снижением их деформируемости и увеличением прочности образующихся агрегатов.

В целом, в острейшем периоде ИИ для обеих групп стоит говорить о наличии множественных признаков поражения сосудистой стенки и эндотелиопатии с формированием протромботического фенотипа эндотелия. Это выражается прежде всего в том, что в обеих группах пациентов с ИИ депрессия активности протеина С не была компенсирована тромбомодулином, который, как известно, в норме связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует

в циркуляции. В свою очередь, его появление в кровотоке говорит о значительном повреждении эндотелиальных клеток.

Пациенты с ИИ и ИП продемонстрировали бóльшую зависимость формирования тромбогенного потенциала от TF и фактора VII, тогда как для пациентов только с ИИ более существенную роль в этом сыграл баланс между ФВ, фактором VIII и ADAMTS-13. Воспалительная реакция может рассматриваться как индуктор высокой тромбогенности именно у пациентов коморбидной группы, о чем свидетельствовали меньшая активность АТ-III, более высокая концентрация фибриногена, а также более высокое содержание исследуемых цитокинов и факторов роста. Кроме того, можно полагать, что воспалению, несомненно, способствовал присущий миелопролиферативному процессу комплекс факторов – наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), свободной ДНК в кровотоке и проч. [215]. Поэтому выявленные у пациентов с ИИ на фоне ИП более высокие значения TF и фактора VII следует рассматривать в качестве вторично развившихся признаков эндотелиопатии.

Механизмом компенсации подобного состояния традиционно рассматривается фибринолиз, который был очевидно депрессирован у пациентов обеих групп. Прежде всего, это проявилось в снижении резервов плазминогена и преобладающей активности ингибиторов фибринолиза. При этом избыточная генерация тромбина вследствие воспаления у пациентов с ИИ при ИП также способствовала депрессии фибринолиза за счет отчетливого увеличения активности активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ). О факте дефицита тканевого активатора плазминогена (t-РА) можно говорить только при атеротромботическом подтипе инсульта как у пациентов с ИП, так и без нее. При инсульте по типу гемореологической микроокклюзии с образованием малых очагов (у пациентов с ИП) и лакунарном подтипе ИИ (у пациентов без ИП) уровень t-РА был значительно выше, чем у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, и находился в пределах нормальных значений. Как известно, t-РА относится к семейству сериновых протеаз. Его хорошо известной функцией является катализ превращения плазминогена в плазмин, расщепляющего

фибриновые сгустки. Ингибиторами t-PA в крови являются PAI-1 и PAI-2, а селективным ингибитором в ЦНС – нейросерпин. В последние годы интерес исследователей привлекли нефибринолитические свойства t-PA. На моделях *in vitro* показано прямое t-PA-дозозависимое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и влияние t-PA на астроциты (Niego V. et al., 2012). Среди механизмов t-PA-опосредованного нарушения проницаемости ГЭБ обсуждается деградация белков экстрацеллюлярного матрикса, как вследствие прямого воздействия плазмина, так и через активацию матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-3. Показано участие t-PA в нейроваскулярной сопряженности, микроглиальной активации/воспалении, нейрональной пластичности (Fredriksson L., 2017). Выявлена связь t-PA с микроструктурным поражением белого вещества и зонами, связанными с когнитивными функциями при церебральной микроангиопатии [37, 131, 204, 207]. Все это может свидетельствовать о важной роли t-PA не только в системе гемостаза, но и в повреждении мозга при остром нарушении мозгового кровообращения, ассоциированном с ангиопатией и/или тромбозом церебральных сосудов среднего и малого калибра.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с сочетанной коморбидной патологией – ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии тромботические осложнения обусловлены не только факторами, связанными с развитием ИИ. Важным и решающим вкладом в повышенное тромбообразование может быть состояние крови и сосудистой стенки при базовом гематологическом заболевании, особенно при недостаточном или нерегулярном корректировании по основным параметрам гемостаза. Обнаружено, что сам факт сохранения такого действующего фактора риска, как миелопролиферативный процесс, оказался достаточен для развития тромботических осложнений, в том числе в церебральных сосудах несмотря на проводимую циторедуктивную и антитромботическую и терапию. Особое внимание следует уделять персонифицированной оценке действия этих

лекарственных препаратов (путем мониторинга показателей крови), которое нередко может быть парадоксальным.

Длительный период наблюдения за пациентами с сочетанной цереброваскулярной и миелопролиферативной патологией выявил, что выраженность эндотелиопатии, степень напряженности гемокоагуляционных реакций, фибринолитический ответ не претерпевают существенных изменений, и склонность к высокой системной тромбогенности остается прежней. Это чревато высоким риском возникновения и прогрессирования различных тромбгеморрагических эпизодов.

Учитывая высокую значимость для жизни пациентов возникновения тромбозов артериального или венозного русла, важно не только совершенствование методов диагностики и лечения сосудистой ишемии, но и предупреждение повторных сосудистых эпизодов. Эти данные дают основание для рекомендаций: 1) необходимости продолжения исследований по изучению патогенеза тромбогенности/тромбоза при МПЗ, 2) на изменение алгоритмов диагностики и схем стандартной антитромботической профилактики у таких больных в сторону их персонализации и мониторинга показателей гемореологии, гемостаза и функции эндотелия, 3) совместного ведения подобных пациентов неврологами, гематологами и врачами лабораторной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

Несомненна социальная значимость как раннего выявления основных ангионеврологических проявлений у больных с истинной полицитемией, так и своевременной диагностики, и прогнозирования тромбогеморрагических осложнений при развитии ОНМК у этой категории пациентов.

Вопрос идентификации клиничко-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 ИП.

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 гипертонии и церебрального атеросклероза. При этом ведущими патогенетическими механизмами развития острых ишемических НМК на фоне ИП являются атеротромботический подтип (по типу артерио-артериальной эмболии) и по типу гемореологической микроокклюзии. ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, возможно, можно рассматривать как модель изучения патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии.

У лиц с ишемическими инсультами на фоне истинной полицитемии СД-2 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.

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.

Проведенное исследование частоты встречаемости полиморфизмов в 12 генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ и ИП не показало характерных и специфичных только для этой группы пациентов корреляций и взаимосвязей.

Для пациентов с ИИ на фоне ИП сформированы 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, представленные в работе, позволяют расширить представления о патогенетических механизмах развития и особенностях клинического течения ИИ у пациентов с ИП, а сформированные прогностические лабораторные панели с высокой степенью достоверности позволяют сформировать группы риска развития тромбогеморрагических осложнений.

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 тромбогеморрагических 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 (TAFI); 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 клиничко-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 (TAFI); 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АС	– атеросклероз
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АС-БЦА	– атеросклероз брахиоцефальных артерий головы
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ	– агрегация тромбоцитов
АТ-III	– антитромбин-III
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БТП	– бедная тромбоцитами плазма
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВМК	– высокомолекулярный кининоген
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГЕБ	– гематоэнцефалический барьер
ГМО	– гемореологическая микрооклюзия
ГИБВ	– гиперинтенсивность белого вещества
ДС	– дуплексное сканирование
ИИ	– ишемический инсульт
ИП	– истинная полицитемия
ИУЭ	– индекс удлинения эритроцитов
ИХЛ	– иммунохемилюминисценция
КИМ	– комплекс интима-медиа
КР	– когнитивные расстройства
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МНО	– международное нормализованное отношение
МПЗ	– миелопролиферативное заболевание
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМК	– нарушение мозгового кровообращения
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА	– общая сонная артерия
ОТП	– обогащенная тромбоцитами плазма
ПВ	– протромбиновое время
ПК	– прекалликреин
ПМФ	– первичный миелофиброз

ПЦР	– полимеразная цепная реакция
pTM	– растворимый тромбомодулин
СД-2	– сахарный диабет 2-го типа
СМА	– средняя мозговая артерия
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТПП	– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТО-БЦА	– тромботическая окклюзия БЦА
ФАТ	– фактор активации тромбоцитов
ФВ	– фактор фон Виллебранда
ФГ	– фибриноген
ХМПН	– хронические миелопролиферативные новообразования
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЦМА	– церебральная микроангиопатия
ЦНС	– центральная нервная система
ЭТ	– эссенциальная тромбоцитемия
ADAMTS	– A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 Motif
bFGF	– фактора роста фибробластов-b
FSAP	– Factor VII activating protease
Hb	– гемоглобин
Ht	– гематокрит
ICAM	– молекула клеточной адгезии
IL	– интерлейкин
JAK2	– Ген Янус-киназы
LpPLA2	– липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2
MoCa	– шкала Montreal Cognitive Assessment
mRS	– модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS	– шкала инсульта Национального института здоровья
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена первого типа
PC	– протеин С
PDGF	– фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)
Ph	– филадельфийская хромосома
PLG	– плазминоген
PS	– протеин S
pTM	– растворимый тромбомодулин
sICAM, sVCAM	– молекулы межклеточной адгезии
ТАФИ	– активируемый тромбином ингибитора фибринолиза
TF	– тканевой фактор
TFPI	– ингибитор внешнего пути свертывания
TGF- β 1	– трансформирующий фактор роста-бета
TNF- α	– фактор некроза опухоли-альфа

t-PA	– тканевой активатор плазминогена
TxA2	– тромбоксан A2
u-PA	– урокиназный активатор плазминогена
VCAM	– адгезивная молекула сосудистых клеток
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)
VEGF-A	– сосудистый эндотелиальный фактор роста-A
20- и 15-НЕТЕ	– 20- и 15-гидроксиэйкозатетраеновые кислоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К.М. Миелопролиферативные новообразования / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // М. Littera. – 2016. – 304 с.
2. Абдулкадыров, К.М. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, Д.И. Шихбабаева // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 4–47.
3. Абдуллаев, А.О. Количественная оценка мутации V617F гена JAK2 при хронических миелопролиферативных заболеваниях / А.О. Абдуллаев, О.А. Глинщикова, С.А. Сулова и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 7. – С. 24–28.
4. Аблякимов, Р.Э. Возможности дифференциальной диагностики кардиогенных эмболических и гемодинамических инсультов у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом / Р.Э. Аблякимов, М.М. Танащян, П.Л. Ануфриев // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 330–332.
5. Анисимов, С.В. Реакция осаждения эритроцитов при внутренних заболеваниях / С.В. Анисимов // Иркутский медицинский журнал. – 2016. – № 3–4. – С. 17–22.
6. Антонова, К.В. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / К.В. Антонова, М.М. Танащян, А.А. Шабалина и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 2. – С. 60–67.
7. Антонова, К.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. 14.01.02/ Антонова Ксения Валентиновна. – М., 2020. – 48 с.

8. Блажко, А.А. Выявление состояния тромботической готовности у крыс при однократной сверхпороговой физической нагрузке разной продолжительности методом тромбозластографии / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, И.В. Ковалев и соавт. // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 460–469.
9. Боганькова, Н.А. Новые подходы к оценке функциональной активности тромбоцитов с использованием проточной цитометрии / Н.А. Боганькова, Т.В. Вавилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 80–81.
10. Болотова, Т.А. Критерии патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией / Т.А. Болотова, П.Л. Ануфриев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, №4. – С. 4–10.
11. Вавилова, Т.В. Как построить программу лабораторного обследования больного с нарушениями в свертывании крови / Т.В. Вавилова // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 95–108.
12. Вёрткин, А.Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 10. – С. 4–11.
13. Вирхов Р. Целлюлярная патология / Р. Вирхов // Издательство «ЁЁ Медиа», 2012. – 318 с.
14. Вознюк, И.А. Организация и развитие системы оказания помощи больным с инсультом в Санкт-Петербурге / И.А. Вознюк, Т.Н. Засухина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 4–11.
15. Гнедовская, Е.В. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование) / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 11–19.

16. Голубев А.М. Молекулярные маркеры ишемического инсульта / А.М. Голубев, М.В. Петрова, А.В. Гречко и соавт. // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 11–22.
17. Грачева, Л.А. Цитокины в онкогематологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.29, 14.00.36 / Грачева Людмила Александровна. – М., 1997. – 49 с.
18. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов. – М.: Медицина, 2009. – 296 с.
19. Добрынина, Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: причины, клиника, диагностика, прогноз восстановления двигательных функций: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Добрынина Лариса Анатольевна – М., 2013. – 48 с.
20. Дон, Е.С. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е.С. Дон, А.В. Тарасов, О.И. Эпштейн, С.А. Тарасов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 52–59.
21. Дунаева, Е.А. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования / Е.А. Дунаева, К.О. Миронов, Т.Н. Субботина и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 125–128.
22. Евдокименко, А.Н. Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез / А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 11–18.
23. Евдокименко, А.Н. Неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса и количественные методы ее динамической оценки *in vivo* / А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, Л.Д. Друина и соавт. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 4. – С. 518–524.

24. Зубаиров, Д.М. Эндотелиальные микровезикулы – посредники межклеточных взаимодействий в сосудистом секторе / Д.М. Зубаиров, Л.М. Зубаирова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2. – С. 6–13.
25. Иллариошкин, С.Н. Концепция биомаркеров в неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы / С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян, М.Ю. Максимова, М.Н. Захарова, Н.В. Пономарева: под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 363–424.
26. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 272 с.
27. Клиническая онкогематология: руководство для врачей: под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1144 с.
28. Ковригина, А.М. Пересмотренная Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, 2017 (4-е издание): миелоидные неоплазии / А.М. Ковригина // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 6. – С. 4.
29. Козлова, Н.С. Особенности нарушений микроциркуляции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Козлова, М.Г. Бакшеев, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 319–322.
30. Корсакова, Н.Е. Влияние аллельной нагрузки JAK2V617F на активность естественных антикоагулянтов у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией / Н.Е. Корсакова, Н.Н. Силина, П.А. Котельников и соавт. // Вестник гематологии. – 2019. – Т. XV, № 4. – С. 41–42.

31. Костенко, Е.В. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта / Е.В. Костенко, В.С. Полунин, Н.В. Полунина // Лечебное дело. – 2017. – № 4. – С. 27–33.
32. Котов, С.В. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта при сахарном диабете и гипергликемии / С.В. Котов, Е.В. Исакова, Ю.А. Белова и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12 (2). – С. 36–40.
33. Кузнецова, П.И. Цереброваскулярная патология при рh-негативных миелопролиферативных заболеваниях: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.11, 14.01.21 / Кузнецова Полина Игоревна/. – М., 2017. – 29 с.
34. Ларионова, В.Б. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями / В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 107–127.
35. Литвицкий, П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 82–92.
36. Луцкая, И.К. Системный подход к решению научных проблем в биологии и медицине / И.К. Луцкая // Медицинские новости. – 2013. – № 5. – С. 25–29.
37. Лютова, Л.В. Фибринолиз в аспекте трансляционной медицины / Л.В. Лютова, Л.А. Ляпина. – М.: Издательство «Ким Л.А.», 2018. – 127 с.
38. Лянг, О.В. Лабораторные биомаркеры в прогнозе осложнений и исходов ишемического инсульта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.10 / Лянг Ольга Викторовна. – М., 2019. – 48 с.
39. Максимова, М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13, 03.00.04 / Максимова Марина Юрьевна. – М., 2002. – 50 с.
40. Максимова, М.Ю. Протромбогенные полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного обмена при асептическом тромбозе

- церебральных венозных синусов / М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, М.В. Кротенкова, А.А. Шабалина // Вестник РГМУ. – 2019. – № 5. – С. 86–94.
41. Максимова, М.Ю. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ф.Р. Охтова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 2. – С. 15–20.
42. Максина, А.Г. Физические методы в оценке состояния эритроцитов в норме и патологии / А.Г. Максина, Х.Х. Валиев, Б.А. Дайняк и соавт. // Естественные и технические науки. – 2015. – № 4. – С. 75–77.
43. Меликян, А.Л. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 314–325.
44. Меликян, А.Л. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста) / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина и соавт. // Терапевтический архив. – 2016. – № 7. – С. 25–30.
45. Меликян, А.Л. Тромбогеморрагические осложнения у больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, Г.А. Суханова // Кровь. – 2014. – Т. 2, № 18. – С. 21–25.
46. Меликян, А.Л. Rh-негативные миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия эссенциальная тромбоцитемия первичный миелофиброз) у взрослых. Клинические рекомендации / А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, К.М. Абдулкадыров и соавт. // III конгресс гематологов России. – М., 2016.
47. Мисюрин, А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний / А.В. Мисюрин // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 211–220.

48. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36–48.
49. Муравьев, А.В. Изменение микрореологических свойств эритроцитов с возрастом: роль Ca^{2+} / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, С.В. Булаева и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 24. – С. 60–63.
50. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиций системы здравоохранения. Обзор Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения, 2011. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/136169/e91878R.pdf.
51. Ольховский, И.А. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ диспансерного и профилактического осмотров / И.А. Ольховский, Г.Э. Карапетян, А.С. Горбенко и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 275–278.
52. Парфенов, В.А. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Атеротромбоз. – 2016. – Т. 2. – С. 89–97.
53. Павлушкина, Л.В. Биомаркеры в клинической практике / Л.В. Павлушкина, Е.А. Черневская, И.Б. Дмитриева, Н.В. Белобородова // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
54. Пантелеев, М.А. Тромбоциты и гемостаз / М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова // Онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 65–73.
55. Пизов, Н.А. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н.А. Пизов, А.В. Пизов, О.А. Скачкова, Н.В. Пизова // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 154–159.
56. Пирадов, М.А. Биомаркеры в современной неврологии. Обзор. / М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян и соавт. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 3. – С. 6–16.

57. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
58. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 288 с.
59. Поликлиническая терапия: учебник: под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с.
60. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 7–94.
61. Ройтман, Е.В. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция) / Е.В. Ройтман // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 5. – С. 25–32.
62. Ройтман Е.В. Гемореология при операциях на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.29 / Ройтман Евгений Витальевич. – М., 2003. – 53 с.
63. Ройтман, А.П. Оценка прогностической значимости биомаркеров у больных хронической сердечной недостаточностью / А.П. Ройтман, О.Ю. Лысиков, А.В. Бугров и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 7. – С. 11–14.
64. Рябинкина, Ю.В. Проблемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при тяжелом инсульте / Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова и соавт. // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 35–39.
65. Садвакас, А.С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине // Материалы XXXI международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». – Новосибирск: СибАК, 2014. – С. 99–104.
66. Свербиль, В.П. Эритроциты в сдвиговом потоке: механизмы деформируемости, методы измерений, медицинские применения / В.П. Свербиль, С.Д. Захаров // Математика. Компьютер. Образование. Сборник

- научных трудов XV международной конференции. – Ижевск, 2008. – Т. 3. – С. 123–130.
67. Сергеева, С.П. Головной мозг после ишемического инсульта: клинко-гистологическое исследование /С.П. Сергеева, А.А. Савин, Л.В. Шишкина, Е.В. Виноградов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2017, т. 117.- №3-2. – С.66-70.
68. Снегирева, Л.В. Реологические свойства эритроцитов в их онтогенезе / Л.В. Снегирева, В.П. Иванов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 1. – С. 35–44.
69. Срослова, Г.А. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) / Г.А. Срослова, М.С. Срослов, А.В. Стрыгин и соавт. // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 194–203.
70. Струкова, С.М. Основы физиологии гемостаза / С.М. Струкова. – М.: МГУ, 2013. – 186 с.
71. Суборцева, И.Н. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные / И.Н. Суборцева, Т.И. Колошейнова, Е.И. Пустовая и соавт. // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 397–412.
72. Супонева, Н.А. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России / Н.А. Супонева, Д.Г. Юсупова, Е.С. Жирова и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
73. Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – № 1. – С. 22–28.
74. Суслина, З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / З.А. Суслина, Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 218–221.

75. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. – М.: Медицинская книга, 2005. – 248 с.
76. Танашян, М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии / М.М. Танашян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 29–33.
77. Танашян, М.М. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки / М.М. Танашян, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 41–46.
78. Танашян, М.М. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / М.М. Танашян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 2. С. 5–10.
79. Танашян, М.М. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. В 3-х т. Т. I. *Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы* // М.М. Танашян, М.Ю. Максимова, М.Н. Захарова и соавт. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 304–328.
80. Танашян, М.М. Изменения вещества головного мозга при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танашян, А.Л. Меликян, П.И. Кузнецова и соавт. // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 91, № 7. – С. 29–34.
81. Танашян, М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева и соавт. // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 46–50.

82. Федин, А.И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А.И. Федин, М.Р. Кузнецов, Н.Ф. Берестень и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 1. – С. 68–73.
83. Федин, А.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина и др. // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15–20.
84. Фирсов, Н.Н. Современные проблемы агрегометрии цельной крови / Н.Н. Фирсов, И.В. Сирко, А.В. Приезжев // Реологические исследования в медицине. – М.: РНЦХ РАМН, 2000. – Вып. 2. – С. 142–151.
85. Ценципер, Л.М. Биомаркеры повреждения головного мозга при ЧМТ – возможности и перспективы / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В. Румянцева и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 79–86.
86. Чечеткин, А.О. Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах рентгенэндоваскулярных вмешательств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11, 14.01.13 / Чечеткин Андрей Олегович. – М., 2012. – 48 с.
87. Шмелева, В.М. Особенности распределения аллельных вариантов генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей при наличии гипергомоцистеинемии / В.М. Шмелева, С.И. Капустин, Н.А. Кленкова и соавт. // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – Т. 33–34, № 2–3. – С. 107–112.
88. Шмидт, Е.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт, Д.К. Лунев, Н.В. Верещагин. – М.: Медицина, 1976. – 284 с.
89. Abdel-Wehab, O. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemia / O. Abdel-Wehab, T. Manshour, J. Patel et al. // Cancer Res. – 2010. – V. 70, № 2. – P. 447–452.
90. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment /

- H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle et al. // *Stroke*. – 1993. – V. 24, № 1. – P. 35–41.
91. Alvarez-Larran, A. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients / A. Alvarez-Larran, F. Cervantes, B. Bellosillo et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. – 2006. – V. 108, № 11. – P. 3598.
92. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO phenotyping) / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2013 – V. 1, № 36. – P. 1–5.
93. Amitrano, L. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease / L. Amitrano, M.A. Guardascione, P.R.J. Ames et al. // *Am J Hematol*. – 2003. – V. 72, № 2. – P. 75–81.
94. Arthur, J. Cerebral venous thrombosis: an uncommon cause of papilledema on bedside ocular ultrasound / J. Arthur, P. Duran-Gehring, C. Kumetz et al. // *J Emerg Med*. – 2019. – V. 56. – P. 288–293.
95. Asakura, H. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms / H. Asakura // *Japanese J Clin Hematol*. – 2018. – V. 59, № 8. – P. 1034–1041.
96. Ayers, D. Systems medicine: the application of systems biology approaches for modern medical research and drug development / D. Ayers, P.J. Day // *Mol Biol Int*. – 2015. – V. 2015. – Article ID 698169.
97. Babon, J.J. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation / J.J. Babon, I.S. Lucet, J.M. Murphy et al. // *Biochem J*. – 2014. – V. 426, № 1. – P. 1–13.
98. Babon, J.J. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3. / L.N. Varghese, N.A. Nicola. // *Semin Immunol*. – 2014 – V. 26, №1. – P. 9-13. doi: 10.1016/j.smim.2013.12.004.
99. Bandaranayake, R.M. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F / R.M. Bandaranayake, D. Ungureanu, Y. Shan et al. // *Nat Struct Mol Biol*. – 2012. – V. 19, № 8. – P. 754–759.

100. Bang, S.-M. Vascular events in Korean patients with myeloproliferative neoplasms and their relationship to JAK2 mutation / S.-M. Bang, J.-S. Lee, J.Y. Ahn et al. // *Thromb Haemost.* – 2009. – V. 101. – P. 547–551.
101. Barbui, T. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion / T. Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger et al. // *Blood Cancer J.* – 2018. – V. 8, № 2. – P. 15.
102. Barbui, T. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances / T. Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger et al. // *Blood Rev.* – 2016. – V. 30, № 6. – P. 453–459.
103. Barbui, T. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia / T. Barbui, A.M. Vannucchi, V. Buxhofer-Ausch et al. // *Blood Cancer J.* – 2015. – V. 5. – e.369.
104. Barosi, G. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European Leukemia Net consensus conference / G. Barosi, G. Birgegar., G. Finazzi et al. // *Blood.* – 2009. – V. 113. – P. 4829–4833.
105. Barosi, G. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia Net (ELN) consensus process / G. Barosi, G. Birgegard, G. Finazzi et al. // *Br J Haematol.* – 2010. – V. 148. – P. 961–963.
106. Baskurt, O.K. Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance / O.K. Baskurt, H.J. Meiselman // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2012. – V. 53, № 1–2. – P. 23–37.
107. Baxter, E.J. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell et al. // *Lancet.* – 2005. – V. 365, № 9464. – P. 1054–1061.
108. Bento, M.C. Congenital polycythemia with homozygous and heterozygous mutations of von Hippel-Lindau gene: five new Caucasian patients / M.C. Bento, K.T. Chang, Y. Guan et al. // *Haematologica.* – 2005. – V. 90. – P. 128–129.

109. Bernatchez, P. Endothelial caveolin and its scaffolding domain in cancer / P. Bernatchez // *Cancer Metastasis Rev.* – 2020 – V. 39. – P. 471–483.
110. Bernhardt, J. Moving rehabilitation research forward: developing consensus statements for rehabilitation and recovery research / J. Bernhardt, K. Borschmann, L. Boyd et al. // *Int J Stroke.* – 2016. – V. 11. – P. 454–458.
111. Bjorkholm, M. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms / M. Bjorkholm, A.R. Derolf, M. Hultcrantz et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – V. 29. – P. 2410–2415.
112. Blanco, M. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction / M. Blanco, M. Rodriguez-Yanez, T. Sobrino et al. // *Cerebrovascular diseases.* – 2005. – V. 2, Suppl 2. – P. 32–39.
113. Bleeker, J.S. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies / J.S. Bleeker, W.J. Hogan // *Thrombosis.* – 2011. – V. 2011. – Abstract 536062.
114. Bushnell, C. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association, C. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad et al. // *Stroke.* – 2014. – V. 45. – P. 1545–1588.
115. Campagna, D. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationship / D. Campagna, A. Alamo, A. Di Pino et al. // *Diabetol Metab Syndr.* – 2019. – V. 11. – Article 85.
116. Carobbio, A. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia / A. Carobbio, E. Antonioli, P. Guglielmelli et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 16. – P. 2732–2736.
117. Carobbio, A. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status / A. Carobbio, G. Finazzi, V. Guerini et al. // *Blood.* – 2007. – V. 109, № 6. – P. 2310–2313.

118. Carobbio, A. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients / A. Carobbio, J. Thiele, F. Passamonti et al. // *Blood*. – 2011. – V. 117, № 22. – P. 5857–5859.
119. Castaigne, P. Internal carotid artery occlusion: a study of 61 instances in 50 patients with post mortem data / P. Castaigne, F. Lhermitte, J.C. Gautier et al. // *Brain*. – 1970. – V. 93, № 2. – P. 231–258.
120. Cazzola, M. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms / M. Cazzola, R. Kralovics // *Blood*. – 2014. – V. 123, № 24. – P. 3714–3719.
121. Cella, G. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms / G. Cella, M. Marchetti, F. Vianello et al. // *Thromb Haemost.* – 2010. – V. 104, № 1. – P. 151–156.
122. Cerquozzi, S. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients / S. Cerquozzi, D. Barraco, T. Lasho et al. // *Blood Cancer J.* – 2017. – V. 7, № 12. – P. 662.
123. Cheng, Y.-C. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults / Y.-C. Cheng, K.A. Ryan, S.A. Quadwai et al. // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – P. 918–922.
124. Colucci, M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation / M. Colucci, N. Semeraro // *Thromb Res.* – 2012. – V. 129, № 3. – P. 314–319.
125. Correa, P.N. Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia / P.N. Correa, A.A. Axelrad, D. Eskinazi, D. Amato // *Blood*. – 2000. – V. 12, № 96. – P. 3310–3321.
126. Cramer, S.C. The case for modality-specific outcome measures in clinical trials of stroke recovery-promoting agents / S.C. Cramer, W.J. Koroshetz, S.P. Finklestein // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 1393–1395.
127. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. – 2004. – V. 109, 23 Suppl 1. – P. 1127–1132.

128. Debureaux P.E. Molecular profiling and risk classification of patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thromboses / P.E. Debureaux, B. Cassinat, J. Soret-Dulphy et al. // *Blood Adv.* – 2020. – V. 4, № 15. – P. 3708–3715.
129. De Grandis, M. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway / M. De Grandis, M. Cambot, M.P. Wautier et al. // *Blood.* – 2013. – V. 121, № 4. – P. 658–665.
130. De Stefano, V. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia / V. De Stefano, T. Za, E. Rossi et al. // *Haematologica.* – 2009. – V. 94, № 5. – P. 733–737.
131. Dobrynina, L.A. Tissue plasminogen activator and mri signs of cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, A.A. Shabalina, M.R. Zabitova et al. // *Brain Sciences.* – 2019. – V. 9, № 10. – e266.
132. Dreier, J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease / J.P. Dreier // *Nat Med.* – 2011. – V. 17, № 4. – P. 439–447.
133. Duangnapasatit, B. Clinical manifestations and risk factors for complications of philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / B. Duangnapasatit, E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – V. 16, № 12. – P. 5013–5018.
134. Duncombe, A.S. Modifiable lifestyle and medical risk factors associated with myeloproliferative neoplasms / A.S Duncombe, L.A. Anderson, G. James et al. // *Hemasphere.* – 2020. – V. 4, № 1. – e327.
135. Falanga, A. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils / A. Falanga, M. Marchetti, T. Barbui, C.W. Smith // *Semin Hematol.* – 2005. – V. 42, № 4. – P. 239–247.

136. Falanga, A. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli et al. // *Exp Hematol.* – 2005. – V. 33, № 5. – P. 523–530.
137. Falanga, A. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli et al. // *Exp Hematol.* – 2007. – V. 35, № 5. – P. 702–711.
138. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging // F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *AJR.* – 1987. – V. 149, № 2. – P. 351–356.
139. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? / A.B. Federici // *J Thromb Haemost.* – 2008. – V. 6, № 4. – P. 565–568.
140. Feletou, M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses / M. Feletou, R. Kohler, P.M. Vanhoutte // *Ann Med.* – 2012. – V. 44, № 7. – P. 694–716.
141. Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // *Chest.* – 1998. – V. 114, № 5. – 480S.
142. Finazzi, G. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology / G. Finazzi, T. Barbui, A. Carobbio et al. // *Blood.* – 2014. – V. 124, № 19. – P. 3021–3023.
143. Foley, J.H. Insights into thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function and regulation / J.H. Foley, P.Y. Kim, N.J. Mutch, A. Gils // *J Thromb Haemost.* – 2013. – V. 11, Suppl 1. – P. 306–315.
144. Frederiksen, H. Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms – impact of comorbidity / H. Frederiksen, S. Szimonetta, M. Bak et al. // *Clin Epidemiol.* – 2019. – V. 11. – P. 955–967.
145. Fressinaud, E. Maladie de Willebrand / E. Fressinaud, D. Meyer // *Encycl Med Chir Hematologie.* – 2008. – 13-021-A-50.

146. Frewin, R. Headache in essential thrombocythaemia / R. Frewin, A. Dowson // *Int J Clin Pract.* – 2012. – V. 66, № 10. – P. 976–983.
147. Fujioka, S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera / S. Fujioka // *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi.* – 1989. – V. 52, № 4. – P. 688–695.
148. Furie, B. A journey with platelet P-selectin: the molecular basis of granule secretion, signalling and cell adhesion / B. Furie, B.C. Furie, R. Flaumenhaft // *Thromb Haemost.* – 2001. – V. 86, № 1. – P. 214–221.
149. Gandhi, R. Preclinical imaging biomarkers for postischaemic neurovascular remodelling / R. Gandhi, C. Tsoumpas // *Contrast Media Mol Imaging.* – 2019. – V. 2019. – Article ID 3128529.
150. Ganesan, S. Polycythemia causing posterior segment vascular occlusions / S. Ganesan, R. Raman, S. Nethralaya, T. Sharma // *Oman J Ophthalmol.* – 2017. – V. 10, № 1. – P. 33–35.
151. Garcia, D.A. Managing acute vascular events in patients with myeloproliferative neoplasms / D.A. Garcia, B.T. Samuelson // In: *Managing Myeloproliferative Neoplasms.* Cambridge University Press, 2016. – P. 160–171.
152. Gawaz, M. Platelets modulate atherosclerosis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells / M. Gawaz, K. Stellos, H.F. Langer // *Thromb Hemost.* – 2008. – V. 6, № 2. – P. 235–242.
153. Genovese, G. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence / G. Genovese, A.K. Kähler, R.E. Handsaker et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – V. 371, № 26. – P. 2477–2487.
154. Gianelli, U. Reproducibility of the WHO histological criteria for the diagnosis of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / U. Gianelli, A. Bossi, I. Cortinovis et al. // *Mod Pathol.* – 2014. – V. 27, № 6. – P. 814–822.
155. Gordeuk, V.R. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis / V.R. Gordeuk, N.S. Key, J.T. Prchal // *Haematologica.* – 2019. – V. 104, № 4. – P. 653–658.

156. Gori, T. Viscosity, platelet activation, and hematocrit: progress in understanding their relationship with clinical and subclinical vascular disease / T. Gori // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2011. – V. 49. – P. 37–42.
157. Gralnick, H.R. Platelet alpha granule release is not inhibited by aspirin and is mediated by myosin light chain kinase and protein C kinase / H.R. Gralnick, M. Vail, S. Williams et al. // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 128–138.
158. Greenberg, D.A. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke / D.A. Greenberg, K. Jin // *Cell Mol Life Sci.* – 2013. – V. 70, № 10. – P. 1753–1761.
159. Hart, C. Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus on women with hereditary thrombophilia or prior VTE-position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) / C. Hart, R. Bauersachs, U. Scholz et al. // *Hamostaseologie.* – 2020 Jun 26.
160. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. – Cephalalgia. – 2004. – V. 24, Suppl 1. – P. 9–160.
161. Hematology Basic Principles and Practice. Eds. R. Hoffman, E.J. Benz, S.J. Shattik et al. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2001. – 314 p.
162. Hintermair, S. Evaluation of vascular events in patients with myeloproliferative syndromes and mutations of either the januskinase-2 or calreticulin gene at the university hospital Krems from 2008 to 2015 / S. Hintermair, E. Zwickl-Traxler, M. Pecherstorfer, J. Singe // *Oncotarget.* – 2018. – V. 9, № 9. – P. 8450–8462.
163. Ho, C.H. White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity / C.H. Ho // *J Chin Med Assoc.* – 2004. – Vol. 67. – P. 394–397.
164. Hoermann, G. Cytokine regulation of microenvironmental cells in myeloproliferative neoplasms / G. Hoermann, G. Greiner, P. Valent // *Mediators Inflamm.* – 2015. – V. 2015. – Article ID 869242.
165. Huang, P.Y. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets: Part III. The disaggregation under shear stress of platelet aggregates / P.Y. Huang, J.D. Hellums // *Biophys J.* – 1993. – V. 65, № 1. – P. 354–361.

166. Izzati-Zade, K.F. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks / K.F. Izzati-Zade // *Neurosci Behav Physiol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 501–505.
167. James, C. Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis / C. James, F. Delhommeau, C. Marzac et al. // *Leukemia.* – 2006. – V. 20. – P. 350–353.
168. Jasuja, R. Endothelium-derived but not platelet-derived protein disulfide isomerase is required for thrombus formation in vivo / R. Jasuja, B. Furie, B.C. Furie // *Blood.* – 2010. – V. 116. – P. 4665–4674.
169. Jensen, M.K. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders / M.K. Jensen, P. de Nully Brown, B.V. Lund et al. // *Br J Haematol.* – 2000. – V. 110, № 1. – P. 116–124.
170. Jensen, M.K. Increased circulating platelet–leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count / M.K. Jensen, P. de Nully Brown, B.V. Lund et al. // *Eur J Haematol.* – 2001. – Vol. 66, № 3. – P. 143–151.
171. Jickling, G.C. Biomarker panels in ischemic stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Stroke.* – 2015. – 2015. – V. 46. – P. 915–920.
172. Kaifie, A. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry / A. Kaifie, M. Kirschner, D. Wolf et al. // *J Hematol Oncol.* – 2016. – V. 5, № 9. – P. 18.
173. Kazmi, R.S. Homeostasis of hemostasis: the role of endothelium / R.S. Kazmi, S. Boyce, B.A. Lwaleed // *Semin Thromb Hemost.* – 2015. – V. 41, № 6. – P. 549–555.
174. Kessler, C.M. Propensity for hemorrhage and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders / C.M. Kessler // *Semin Hematol.* – 2004. – V. 41, № 3. – P. 10–14.

175. Kim, K.W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / K.W. Kim, J.R. MacFall, M.E. Payne // *Biol Psychiatry*. – 2008. – V. 64, № 4. – P. 273–280.
176. Kisseleva, T. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges / T. Kisseleva, S. Bhattacharya, J. Braunstein, C.W. Schindler // *Gene*. – 2002. – V. 285, № 1–2. – P. 1–24.
177. Kjaergaard, A.G. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPCAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients / A.G. Kjaergaard, A. Dige, J.S. Nielsen et al. // *APMIS*. – 2016. – V. 124, № 10. – P. 846–855.
178. Košťá, M. Ph-myeloproliferative neoplasms and the related risk factors for stroke occurrence: results from a registry of patients treated with Anagrelide / M. Košťá, J. Schwarz, M. Penka, P. Ovesná // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020 Jun 23.
179. Kozuka, K. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke sequential change and differences in stroke subtype / K. Kozuka, T. Kohriyama, E. Nomura et al. // *Atherosclerosis*. – 2002. – V. 161, №.1. – P. 161–168.
180. Krakauer, J.W. The proportional recovery rule for stroke revisited / J.W. Krakauer, R.S. Marshall // *Ann Neurol*. – 2015. – V. 78. – P. 845–847.
181. Kumar, R.K. Biomarkers for diagnosis and prognosis of testicular cancer / R.K. Kumar // *Biomark J*. – 2020. – V. 6, № 4. – P. 70.
182. Kumar, N. JAK2V617F mutation in patient with splanchnic vein thrombosis / N. Kumar, S. Sharma, J. Binota et al. // *Indian J Hematol Blood Transfus*. – 2020. – V. 36, № 4. – P. 700–704.
183. La Rocca, F. Superiority of droplet digital PCR over real-time quantitative PCR for JAK2 V617F allele mutational burden assessment in myeloproliferative neoplasms: A retrospective study / F. La Rocca, V. Grieco, V. Ruggieri et al. // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – V. 10, № 3. – P. 143.

184. Lacout, C. Mechanism of erythropoietin receptor activation / C. Lacout, D.F. Pisani, M. Tulliez et al. // *Blood*. – 2006. – V. 108. – P. 1652–1660.
185. Landolfi, R. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera / R. Landolfi, R. Marchioli, J. Kutti et al // *N Engl J Med*. – 2004. – V. 350. – P. 114–124.
186. Landolfi, R. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment / R. Landolfi, B. Rocca, C. Patrono // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 1995. – V. 20, № 3. – P. 203–222.
187. Leung, G.M.K. Harinder Gill predictors of vascular events and disease transformation in Chinese patients with myeloproliferative neoplasms during long-term follow-up 2008-2016 / G.M.K. Leung, J. Li, K. Tang et al. // *Blood*. – 2017. – V. 7. – P. 130.
188. Levine, R.L. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis / R.L. Levine, M. Wadleigh, J. Cools et al. // *Cancer Cell*. – 2005. – V. 7, № 4. – P. 387–397.
189. Liisborg, C. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / C. Liisborg, H.C. Hasselbalch, T.L. Sørensen // *Cancers (Basel)*. – 2020. – V. 12, № 3. – P. 573.
190. Linnebank, M. Common genetic variants of homocysteine metabolism in ischemic stroke: A case-control study / M. Linnebank, M. Montenarh, H. Kolsch et al. // *Eur J Neurol*. – 2005. – V. 12, № 8. – P. 614–618.
191. Linnemann, B. Laboratory diagnostics in thrombophilia / B. Linnemann, C. Hart // *Hamostaseologie*. – 2019. – V. 39, № 1. – P. 49–61.
192. Lippert, E. Clinical and biological characterization of patients with low (0.1–2%) JAK2V617F allele burden at diagnosis / E. Lippert, O. Mansier, M. Migeon et al. // *Haematologica*. – 2014. – V. 99, № 7. – e98–101.
193. Lugovtsov, A.E. Optical assessment of alterations of microrheologic and microcirculation parameters in cardiovascular diseases // A.E. Lugovtsov, Yu.I.

- Gurfinkel, P.B. Ermolinskiy et al. // *Biomed Opt Express*. – 2019. – V. 10, № 8. – P. 3974–3986.
194. Lussana, F. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera / F. Lussana, A. Carobbio, S. Salmoiraghi et al. // *J Hematol Oncol*. – 2017. – V. 10, № 1. – P. 54.
195. MacDonald, B.K. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK / B.K. MacDonald, O.C. Cockerell, J.W.A.S. Sander, S.D. Shorvon // *Brain*. – 2000. – V. 123. – P. 665–676.
196. Mahmood, I.A. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera / I.A. Mahmood, F. Hamdan, W.F. Al-Tameemi // *Iraqi J Hematol*. – 2018. – V. 7, № 1. – P. 8.
197. Marchioli, R. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia et al.; CYTO-PV Collaborative Group // *N Engl J Med*. – 2013. – V. 368, № 1. – P. 22–33.
198. Martinelli, I. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis / I. Martinelli, M. Cattaneo, E. Taioli et al. // *Thromb Haemost*. – 1999. – V. 82. – P. 1215–1217.
199. Mejía-Ochoa, M. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018 / M. Mejía-Ochoa, P.A. Acevedo Toro, J.A. Cardona-Arias // *BMC Cancer*. – 2019. – V. 19, № 1. – P. 590.
200. Menon, B.K. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke / B.K. Menon, C.D. d'Esterre, E.M. Qazi et al. // *Radiology*. – 2015. – V. 275. – P. 510.
201. Messé, S.R. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke / S.R. Messé, G.S. Gronseth, D.M. Kent et al. // *Neurology*. – 2020. – V. 94, № 20. – P. 876–885.

202. Michiels, J.J. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management / J.J. Michiels, U. Budde, M. van der Planken et al. // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 401–436.
203. Mital, A. Acquired von Willebrand Syndrome / A. Mital // *Adv Clin Exp Med.* – 2016. – V. 25, № 6. – P. 1337–1344.
204. Morser, J. What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? / J. Morser, E.C. Gabazza, T. Myles // *J Thromb Haemost.* – 2010. – V. 8, № 5. – P. 868–876.
205. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation.* – 2015. – V. 131, № 4. – P. 29–322.
206. Mutch, N.J. Plasminogen activation and regulation of fibrinolysis / N.J. Mutch, N.A. Booth // In: *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* – 5th ed. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 314–333.
207. Ng, G.J.L. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal / G.J.L. Ng, A.M.L. Quek, C. Cheung et al. // *Neurochem Int.* – 2017. – V. 107. – P. 11–22.
208. Niego, B. t-PA-specific modulation of a human BBB model involves plasmin-mediated activation of the Rho-kinase pathway in astrocytes / B. Niego, R. Freeman, T.B. Puschmann et al. // *Blood.* – 2012. – V. 119, № 20. – P. 4752–4761.
209. Niego, B. Plasmin-dependent modulation of the blood–brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? / B. Niego, R.L. Medcalf // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2014. – V. 34, № 8. – P. 1283–1296.
210. Nielsen, C. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population / C. Nielsen, H.S. Birgens, B.G. Nordestgaard, S.E. Bojesen // *Br J Haematol.* – 2013. – V. 160, № 1. – C. 70–93.

211. Osler, W. A clinical lecture on erythraemia (polycythaemia with cyanosis, maladie de Vaquez) / W. Osler // *Lancet*. – 1908. – № 1. – P. 143–146.
212. Panjeta, M. Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease / M. Panjeta, I. Tahirović, E. Sofić et al. // *J Med Biochem*. – 2017. – V. 36, № 2. – P. 145–152.
213. Papa, L. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury / L. Papa, L. Akinyi, M.C. Liu et al. // *Crit Care Med*. – 2010. – V. 38, № 1. – P. 318–144.
214. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // *Nat Rev Immunol*. – 2018. – V. 18, № 2. – P. 134–147.
215. Passamonti, F. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger et al. // *Blood*. – 2011. – V. 117, № 10. – P. 2813–2816.
216. Passamonti, F. RESPONSE 2: a phase 3b study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with hydroxyurearesistant/intolerant polycythemia vera vs best available therapy / F. Passamonti, G. Saydam, L. Lim et al. // *J Clin Oncol*. – 2014. – V. 32. – Abstract TPS7128.
217. Patel, A.B. JAK2 ex13InDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera / A.B Patel, A. Franzini, E. Leroy et al. // *Blood*. – 2019. – V. 134, № 26. – 2388–2398.
218. Pemmaraju, N. From Philadelphia-negative to JAK2-positive: effect of genetic discovery on risk stratification and management / N. Pemmaraju, A.R. Moliterno // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. – 2015. – P. 139–145.
219. Perez-Pujol, S. Factor V Leiden and Inflammation / S. Perez-Pujol, O. Aras, G. Escolar // *Thrombosis*. – 2002. – V. 2012. – Article ID 594986.
220. Pfrepper, C. Paraneoplastic thromboembolism and thrombophilia: significance in visceral medicine / C. Pfrepper // *Visc Med*. – 2020. – V. 36, № 4. – P. 280–287.
221. Quivoron, C. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphoma genesis

- / C. Quivoron, L. Couronné, V.D. Valle et al. // *Cancer Cell*. – 2011. – V. 20, № 1. – P. 25–38.
222. Rampal, R. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms / R. Rampal, J. Ahn, O. Abdel-Wahab et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2014. – 111, № 50. – E5401–E5410.
223. Randi, A.M. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues / A.M. Randi, M.A. Laffan // *J Thromb Haemost*. – 2017. – V. 15, № 1. – P. 13–20.
224. Rey, E. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis / E. Rey // *Lancet*. – 2003. – V. 361, № 9361. – P. 901–908.
225. Riva, N. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions / N. Riva, W. Ageno // *J Clin Med*. – 2020. – V. 9, № 3. – P. 743.
226. Rossaint, R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition / R. Rossaint, B. Bouillon, V. Cerny et al. // *Crit Care*. – 2016. – V. 20. – P. 100.
227. Rumi, E. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms / E. Rumi, M. Cazzola // *Blood*. – 2017. – V. 129, № 6. – P. 680–692.
228. Semenov, A.N. Assessment of fibrinogen macromolecules interaction with red blood cells membrane by means of laser aggregometry, flow cytometry, and optical tweezers combined with microfluidics / A.N. Semenov, A.E. Lugovtsov, E.A. Shirshin et al. // *Biomolecules*. – 2020. – V. 10, № 10. – P. 1448.
229. Shin, D.W. Increased plasma viscosity in plasma cell dyscrasia and whole blood viscosity in polycythemia vera / D.W. Shin, J.Y. Gu, J.S. Kim et al. // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2018. – V. 70, № 1. – P. 59–67.
230. Shoamanesh, A. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study / A. Shoamanesh, S.R. Preis, A.S. Beiser et al. // *Neurology*. – 2015. – V. 84, № 8. – P. 825–832.

231. Shuai, K. Regulation of JAK–STAT signaling in the immune system / K. Shuai, B. Liu // *Nat Rev Immunol.* – 2003. – V. 3. – P. 900–911.
232. Sloop, G. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease / G. Sloop, R.E. Holsworth, J.J. Weidman et al. // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2015. – V. 9. – P. 19–25.
233. Smalberg, J.H. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis / J.H. Smalberg, L.R. Arends, D.C. Valla et al. // *Blood.* – 2012. – V. 120, № 25. – P. 4921–4928.
234. Spencer, J.L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / J.L. Spencer, D. Abate, K.H. Adate et al. // *Lancet Publishing Group (United Kingdom).* – 2018. – V. 392, № 10159. – P. 1789–1858.
235. Stanca, D.M. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke / D.M. Stanca, I.C. Marginean, O. Soritau, D.F. Muresanu // *J Med Life.* – 2015. – V. 8. – P. 21–25.
236. Stein, B.L. From Budd-Chiari syndrome to acquired von Willebrand syndrome: thrombosis and bleeding complications in the myeloproliferative neoplasms / B.L. Stein, K. Martin // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2019. – V. 2019, № 1. – P. 397–406.
237. Steiner, T.J. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity / T.J. Steiner, A.I. Scher, W.F. Stewart et al. // *Cephalgia.* – 2003. – V. 23, № 7. – P. 519–527.
238. Szmitko, P.E. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II / P.E. Szmitko, C.-H. Wang, R.D. Weise et al. // *Circulation.* – 2003. – V. 108, № 17. – P. 2041–2048.
239. Tashi, T. Pegylated interferon Alfa-2a and hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia: differential cellular and molecular responses / T. Tashi, S. Swierczek, S.J. Kim et al. // *Leukemia.* – 2018. – V. 32, № 8. – P. 1830–1833.

240. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management // A. Tefferi, T. Barbui // *Am J Hematol.* – 2019. – V. 94, № 1. – P. 133–143.
241. Tefferi, A. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival / A. Tefferi, T.L. Lasho, J. Huang et al. // *Leukemia.* – 2008. – V. 22. – P. 756–761.
242. Tefferi, A. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms / A. Tefferi, J. Thiele, J.W. Vardiman // *Cancer.* – 2009. – V. 115, № 9. – P. 3842–3847.
243. Tefferi, A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms / A. Tefferi, J.W. Vardiman // *Leukemia.* – 2008. – V. 22. – P. 14–22.
244. Thachil, J. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH / J. Thachil, A. Falanga, M. Levi et al. // *J Thromb Haemost.* – 2015. – V. 13, № 4. – P. 671–675.
245. Tillmann, T. Systems medicine: potential benefits of combining electronic health care records with systems science models / T. Tillmann, A.R. Gibson, G. Scott et al. // *J Med Internet Res.* – 2015. – V. 17, № 3. – e64.
246. Turon, F. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis / F. Turon, F. Cervantes, D. Colomer et al. // *J Hepatol.* – 2015. – V. 62, № 1. – P. 72–74.
247. Uemura, T. Decrease of patients with brain infarction through evaluation of relative risk value of brain infarction by measurement of protein-conjugated acrolein, IL-6 and CRP in plasma together with age / T. Uemura, T. Kanzaki, K. Ishizawa et al. // *Biomark J.* – 2020. – V. 6, № 1. – P. 6.
248. University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

249. van Overbeek, E.C. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients / E.C. van Overbeek, J. Staals, I.L.H. Knottnerus et al. // *PloS One*. – 2016. – V. 11, № 3. – e0150740.
250. Vannucchi, A.M. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera / A.M. Vannucchi, J.J. Kiladjan, M. Griesshammer et al. // *N Engl J Med*. – 2015. – V. 372. – P. 426–435.
251. Vardiman, J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber // *Blood*. – 2009. – V. 114, № 5. – P. 937–951.
252. Verstovsek, S. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea / S. Verstovsek, F. Passamonti, A. Rambaldi et al. // *Cancer*. – 2014. – V. 120. – P. 513–520.
253. Virchow, R. Weisses Blut / R. Virchow // *Froriep's Notzien*. – 1845. – № 36. – P. 151–156.
254. Wan, T. Acetylsalicylic acid promotes corneal epithelium migration by regulating neutrophil extracellular traps in alkali burn // T. Wan, Y. Zhang, K. Yuan et al. // *Front Immunol*. – 2020. – V. 11. – P. 551057.
255. Wang, X. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal ganglia perivascular spaces in patients with stroke / X. Wang, F.M. Chappell, M.V. Hernandez et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – V. 25, № 12. – P. 2925–2931.
256. Wang, P. Altered levels of circulating natural antibodies against VEGFR1-derived peptide in atherosclerosis / P. Wang, S. Liu, Z. Wang et al. // *J Int Med Res*. – 2020. – V. 48, № 8. – 300060520948750.
257. Wang, J. JAK2, MPL, and CALR mutations in Chinese Han patients with essential thrombocythemia / J. Wang, B. Zhang, B. Chen et al. // *Hematology*. – 2017. – V. 3. – P. 145–148.

258. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2013. – V. 12. – P. 483–497.
259. Warr, M.R. Mechanisms controlling hematopoietic stem cell functions during normal hematopoiesis and hematological malignances / M.R. Warr, E.M. Pietras, Passegue E. et al. // *WIREs: Systems Biology and Medicine.* – 2011. – Vol. 3, № 6. – P. 681–701.
260. Weiss, H. Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule- bound substances in 18 patients including variants deficient in alpha-granules, platelet factor 4, beta-thromboglobulin, and platelet-derived growth factor / H. Weiss, L. Witte, K. Kaplan et al. // *Blood.* – 1979. – V. 54. – P. 1296–1319.
261. WHO Classification of tumors of lymphoid and hematopoietic tissues. Lyon: IARC, 2017. 585 p.
262. Williams, O.A. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change / O.A. Williams, E.A. Zeestraten, P. Benjamin et al. // *Neuroimage Clin.* – 2017. – V. 16. – P. 330–342.
263. Winters, C. How to design clinical rehabilitation trials for the upper paretic limb early post stroke? / C. Winters, M.W. Heymans, E.E. van Wegen, G. Kwakkel // *Trials.* – 2016. – V. 17. – P. 468.
264. Wolf-Maier, K. Hypertension and blood pressure level in six European countries, Canada and the US / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, J.R. Banegas et al. // *JAMA.* – 2003. – V. 289. – P. 2363–2369.
265. Yoshizato, T. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia / T. Yoshizato, B. Dumitriu, K. Hosokawa et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – V. 373, № 1. – P. 35–47.
- СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
266. 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.
267. Dobrynin, 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
268. Khamidova, Z.M. Hemorheological parameters and gene polymorphisms in patients with cerebral atherosclerosis receiving antiplatelet therapy / Z.M. Khamidova, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2013. – Vol. 35, Suppl 3. – P. 1–2.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. Kuznetsova, P.I. Acute and chronic cerebral vascular events in the setting of myeloproliferative disorders / P.I. Kuznetsova, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, I.N. Subortseva, A.O. Chechetkin, R.B. Medvedev, A.L. Melikhyan // *Cerebrovasc Dis*. – 2016. – Vol. 41. – P. 13.
273. 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.

274. Raskurazhev, A.A. Genetic markers of aspirin-sensitivity in patients with cerebrovascular disease / A.A. Raskurazhev, Z.M. Khamidova, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, N.Y. Abramycheva, S.N. Illaryoshkin, M.M. Tanashyan, Z.A. Suslina // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 37, Suppl 1. – C. p.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. **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. Kostyreva // *Human Physiology.* – 2017. – V. 9, № 8. – C. 847– 854.**
279. 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.
280. **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.**

281. **Tanashyan, M.M. Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Shabalina, A.A. Raskurazhev // Human Physiology. – 2018. – V. 44, № 8. – P. 896–900.**
282. 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.
283. 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.
284. **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.**
285. 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.
286. Кузнецова, П.И. Сосудистая патология головного мозга при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танащян, Р.Б. Медведев, Меликян А.Л., 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.
287. 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. Танашян // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 20.
288. Кузнецова, П.И. Состояние функции эндотелия у больных с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях / П.И. Кузнецова, М.М. Танашян, 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.
289. 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.
290. **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.**
291. Рябинкина, Ю.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом / Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танашян, А.А. Шабалина, М.В. Костырева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 6–12.
292. **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.**

293. **Танащян, М.М. Изменения вещества головного мозга при Rh-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.**
294. **Танащян, М.М. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом на фоне Rh-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.**
295. **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.**
296. **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.**
297. **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.**
298. **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.**
299. **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.**

300. Танащян, М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рН-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.
301. Танащян, М.М. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 41–45.
302. Танащян, М.М. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М.М. Танащян, 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.
303. Танащян, М.М. Ишемический инсульт у пациента молодого возраста на фоне нарушения реологических свойств крови / М.М. Танащян, 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает особую благодарность и признательность:

научным консультантам член-корреспонденту РАН М.М. Танашян

доктору медицинских наук, профессору Т.В. Вавиловой, а также доктору

биологических наук Е.В. Ройтману, доктору медицинских наук, профессору

Максимово й М.Ю. и сотрудникам ФГБНУ НЦН.