

ТРОМБОГЕННОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

М. М. Танащян¹, А. А. Шабалина¹ ✉, Е. В. Ройтман¹, Т. В. Вавилова², П. И. Кузнецова¹¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Проблема возникновения и возможные причины тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне истинной полицитемии (ИП) остается актуальной. Целью исследования было определить комплекс факторов, ассоциированных с формированием высокой тромбогенности у пациентов с ИИ на фоне ИП. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 127 пациентов в острейшем периоде ИИ и спустя 16–18 месяцев: 68 пациентов с ИИ на фоне истинной полицитемии ИП (основная группа) и 59 пациентов с ИИ без ИП (группа сравнения). Лабораторное обследование включало определение гемореологических параметров, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза, цитокинового и воспалительного ряда, молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене *JAK2* и анализ вклада их изменений в развитие тромбгеморрагических осложнений. Обнаружено, что неврологическая картина в обеих группах была без значимых различий со средней оценкой по шкале NIHSS 12 и 13 баллов соответственно. Отмечены особенности морфофункциональных характеристик эритроцитов и тромбоцитов, а также гемостазиологического и цитокинового профиля у пациентов с ИИ на фоне ИП по сравнению с группой сравнения. Одним из ключевых элементов в потенцировании тромботических осложнений у пациентов с ИИ и ИП стала величина аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2*. Полученные данные свидетельствуют о совокупном действии комплекса факторов, формирующих высокую тромбогенность у перенесших ИИ пациентов с ИП и преодолевающих суммарный эффект антитромботической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, истинная полицитемия, тромбоз, гемореология, гемостаз, ангиогенез

Вклад авторов: М. М. Танащян — идеология и дизайн исследования, обсуждение результатов и редактирование рукописи; А. А. Шабалина — литературный обзор, сбор и анализ материала, статистическая обработка данных, обсуждение результатов; Е. В. Ройтман, Т. В. Вавилова — литературный обзор, обсуждение результатов; П. И. Кузнецова — описание клинического материала, обсуждение результатов.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1–4/18 от 07 февраля 2018 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение обследований.

✉ **Для корреспонденции:** Алла Анатольевна Шабалина
Волоколамское шоссе, д. 80/1, г. Москва, 125367; shabalina@neurology.ru

Статья получена: 11.08.2020 **Статья принята к печати:** 25.08.2020 **Опубликована онлайн:** 31.08.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.052

THROMBOGENICITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AND PRE-EXISTING POLYCYTHEMIA VERA

Tanashyan MM¹, Shabalina AA¹ ✉, Roitman EV¹, Vavilova TV², Kuznetsova PI¹¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Thrombogenicity and its causes in patients with ischemic stroke (IS) and pre-existing polycythemia vera (PV) is a significant clinical concern. The aim of this study was to identify the range of factors associated with increased thrombogenicity in patients with IS and pre-existing PV. We performed a physical examination and laboratory tests on 127 patients in the hyperacute stroke stage and 16–18 months after. Of them, 68 patients had PV (the main group) and 59 did not have this condition (the comparison group). Laboratory tests were conducted to evaluate blood rheology, hemostasis, endothelial function, angiogenesis, proinflammatory cytokine levels; we also tested patients for the presence of the V617F mutation in the *JAK2* gene and analyzed the contribution of all studied parameters to the development of thrombotic and hemorrhagic complications. We found that the neurological picture did not differ between the groups: mean NIHSS scores were 12 and 13 points, respectively. Morphological and functional characteristics of red blood cells and platelets, hemostasis and cytokine profiles were compared between patients with IS and pre-existing PV and the comparison group. One of the key elements in potentiating thrombotic complications in patients with IS and PV was *JAK2* V617F allele burden. The obtained data suggest the cumulative effect of the identified factors promoting thrombus formation in post-stroke patients with PV and overpowering the effect of antiplatelet therapy.

Keywords: ischemic stroke, polycythemia vera, thrombosis, blood rheology, hemostasis, angiogenesis

Author contribution: Tanashyan MM — study concept and design; discussion and manuscript preparation; Shabalina AA — literature analysis; data acquisition and statistical analysis; results discussion; Roitman EV, Vavilova TV — literature analysis; results discussion; Kuznetsova PI — patient histories; results discussion.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethics Committee (Protocol № 1–4/18 dated February 7, 2018). Informed consent was obtained from all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alla A. Shabalina
Volokolamskoe shosse, 80/1, Moscow, 125367; shabalina@neurology.ru

Received: 11.08.2020 **Accepted:** 25.08.2020 **Published online:** 31.08.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.052

Гетерогенность ишемического инсульта (ИИ) 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 [1, 2]. Нередко нарушения

мозгового кровообращения (НМК) могут протекать на фоне Ph-негативных миелопрлиферативных заболеваний (МПЗ) [3, 4]. Одним из подтипов Ph-негативных МПЗ, приводящих к тяжелым и частым тромбгеморрагическим осложнениям, в том числе и НМК, является истинная полицитемия (ИП) — заболевание крови, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризующееся усиленной пролиферацией в костном мозге с признаками сохранной

терминальной дифференцировки и сопровождающееся стойким увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови [5, 6].

При ИП субстратом для опухоли служат зрелые эритроциты, зачастую также имеются признаки пролиферативного процесса гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков костного мозга. Частота эритремии составляет 0,6–2,8 на 100 тыс. населения и в последние годы есть тенденция к ее увеличению. Этиология развития ИП до сих пор остается неясной, основной причиной считают воздействие окружающей среды и других внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки. В 2005 г. открытие мутации V617F в гене *Jak2* существенно расширило представления о патогенезе и биологических особенностях ИП, при которой данная мутация встречается более чем в 98% случаев и входит в диагностические критерии при постановке диагноза. [7–9].

На сегодняшний день ИП — не только заболевание системы крови, но и ангиологическая проблема ввиду возможности развития различных тромботических, геморрагических, в том числе церебральных осложнений. Одним из частых проявлений патологии сосудистой системы у больных ИП является артериальная гипертензия (АГ), встречающаяся в 60–80% случаях и возникающая на любом этапе заболевания, в том числе в период клинико-гематологической ремиссии ИП [10–12].

К наиболее опасным и частым сосудистым осложнениям у пациентов с ИП относят артериальные и венозные тромбозы, локальные и множественные геморрагии и кровотечения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Клинически они проявляются инсультами, инфарктом миокарда, тромбозами глубоких вен или тромбозом легочной артерии [13]. Пациенты с ИП обладают в среднем в два раза более высоким риском окклюзирования сосудов [14]. Развивающиеся тромбозы вен нижних конечностей сопровождаются явлениями воспаления, отека и гиперемии кожи (по типу тромбоза). Тромбоз в системе воротной вены приводит к развитию синдрома портальной гипертензии с нарастанием спленомегалии, варикозным расширением вен пищевода, асцитом, развитием синдрома Бадда-Киари [15, 16].

В развитие тромбоза при ИП вовлечено несколько факторов: повышение гематокрита, эритроцитоз, тромбоцитоз, нарушение фибринолитической активности, активация лейкоцитов, эндотелиальные повреждения, взаимодействие тромбоцитов и эндотелия, наличие мутации V617F в гене *JAK2*, различные формы терапии и повышение в целом вязкости крови [17]. Последнее рассматривают в качестве ведущего фактора. Имеющиеся публикации о роли гемостазиологических, гемореологических и микроциркуляторных факторов в развитии тромботических осложнений у пациентов с ИП оставляют открытыми вопросы их развития и профилактики среди пациентов с сочетанной коморбидной патологией — ишемическим инсультом и ИП [18–20]. В связи с вышеизложенным целью исследования было изучить комплекс факторов, ассоциированных с формированием высокой тромбогенности у пациентов с ИП на фоне ИП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 127 больных с первичным ИП: 68 пациентов с ИП на фоне ИП (I группа, основная) и 59 пациентов с

ИИ без ИП (II группа, сравнения), статистически не различавшихся по полу и возрасту.

Критерии включения пациентов: 1) возраст 42–75 лет; 2) острый период инсульта и спустя 16–18 месяцев (медиана 17,3 месяца (95%-й ДИ 16,4–18,3)); 3) подтверждение ИП нейровизуализационными данными; ИП — в соответствии с критериями ВОЗ (по классификации TOAST ИП соответствовал инсультам «другой уточненной этиологии» [21]); 4) прием пациентами с ИП до наступления ИП и в ходе наблюдения циторедуктивных препаратов (препараты гидроксимочевины или интерферон альфа в комбинации с антитромботической терапией (ацетилсалициловой кислотой); 5) проведение эритроцитозфереза у всех пациентов с ИП с частотой 2–6 процедур в год.

Среди обследованных пациентов преобладали женщины (I группа — 64%; II группа — 67%). Страдающие сахарным диабетом и курящие пациенты реже встречались в группе исследования, дислипидемия выявлена у 25% пациентов с изолированным ИП и только у 3% больных основной группы.

Клиническое обследование включало оценку общесоматического и неврологического состояния по шкале NIHSS, индекса Бартел (при поступлении), модифицированную шкалу Рэнкин (через 1,5 года). Лабораторное обследование включало:

1) общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы на гематологическом анализаторе (Nihon Kohden MEK-7222; Япония);

2) исследование реологических свойств эритроцитов (амплитуды агрегации (Amp, у. е.); времени образования монетных столбиков (Tf, с) и трехмерных агрегатов (Ts, с); индекса агрегации (AI, у. е.); скорости полной дезагрегации (Y-dis, у. е.) — показателя силы, необходимой для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформирования эритроцитов (Dlmax, у. е.) с помощью лазерного агрегометра эритроцитов (LORRCA, Mechatronics; Нидерланды);

3) исследование параметров гемостаза и функции эндотелия (АДФ-, адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АДФ-Адр-АТ, %), ристоцитин-кофакторную активность фактора Виллебранда (PKA-VWF, %) с использованием агрегометра («Биола»; Россия) и реагентов РЕНАМ (РЕНАМ; Россия); концентрацию фибриногена (ФГ, г/л), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ, с), протромбиновое время (с) с выражением результатов в виде международного нормализованного соотношения (МНО), содержание D-димера (нг/мл), активности протеинов С (РС, %) и S (PS, %), фактора Виллебранда (А — VWF, %), плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), антитромбина III (АТ III, %), плазминогена (PLG, %), а2-антиплазмина (PL-IN, %) и фактор Виллебранда антиген (VWF, %) с использованием коагулометра ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory; США), реагентов IL (IL; США) и РЕНАМ (РЕНАМ; Россия);

4) определение цитокинов, маркеров воспаления, функции эндотелия и показателей активности ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора роста -A (VEGF-A, пг/мл), фактора роста фибробластов β (FGFβ, пг/мл), трансформирующего фактора роста β (TGFβ1, пг/мл), тканевого активатора плазминогена (t-PA, нг/мл), ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1, нг/мл), тканевого фактора (TF, пг/мл), металлопротеиназы ADAMTS-13 (мкг/мл), растворимого тромбомодулина (rTM, нг/мл), молекул межклеточной адгезии sICAM и sVCAM, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза

(TAFI, %), фактора некроза опухоли α (TNF α , пг/мл), интерлейкинов IL1 β и IL6 (пг/мл), эндотелина-1 (пг/мл), оксида азота (NO, мкмоль/л) с помощью метода ELISA и наборов реагентов фирм 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);

5) количественное молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2 с использованием тест-системы («ГеноТехнология»; Россия) на амплификаторе Real-time DT-Lite («ДНК-Технология»; Россия).

Статистический анализ проводили с помощью IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3 (IBM Company; США). Описательную статистику для категориальных и порядковых переменных представляли как частоту и долю (%) встречаемости данных категорий. Для нормально распределенных количественных данных статистику представляли как среднее значение (M) и стандартное отклонение. Для ненормального распределения использовали медиану (Md) и значения 25%-го нижнего и 75%-го верхнего квартилей (Q 25%–75%). Для сравнения групп использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей между собой использовали корреляционный анализ Пирсона. Анализ рисков проводили по критерию хи-квадрат (χ^2) с использованием таблиц сопряженности и расчетом отношения шансов. Факторный анализ проводили методом главных компонент корреляционной матрицы с учетом веса компонента более единицы и векторного влияния переменной в факторном комплексе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неврологическая картина в обеих обследованных группах при поступлении в стационар была практически одинаковой, средняя оценка по шкале NIHSS составила 12 (5,0; 20,0) и 13 баллов (5,0; 20,0) соответственно.

Тяжелая степень неврологических нарушений при ИИ была выявлена у 16 больных с ИП (24%) и достоверно реже — у 11 (19%) пациентов без ИП, средняя степень тяжести определена у 33 больных с ИП (50%) и достоверно чаще — у 36 больных (61%) без гематологической патологии. У 17 больных с ИП (26%) и у 12 без ИП (20%) течение заболевания трактовали как легкое, оно было представлено негрубыми чувствительными расстройствами. Оценка по индексу Бартел значительно не различалась между группами и составила 70 (59; 76) баллов в I группе и 72 (62; 75) балла во II.

У большинства больных основным неврологическим признаком в картине ИИ был пирамидный синдром: грубые гемипарезы и гемиплегии с чувствительными расстройствами выявлены у 27 и 29% пациентов соответственно в I и II группах.

Нарушения речи в виде различных форм афазий (тотальная, сенсорная, моторная, смешанная) и корковой дизартрии выявлены в обеих группах пациентов практически в равной степени — у 45 (66%) пациентов в основной группе и у 38 (60%) больных в группе сравнения. Достоверных различий между группами пациентов по основным неврологическим симптомам в остром периоде НМК выявлено не было.

Анализ динамики неврологических нарушений от конца острого периода ИИ до повторного обследования через 1,5 года показал, что у пациентов с ИП частота двигательных,

чувствительных и речевых расстройств снизилась на 14, 20 и 25% соответственно, по субъективной симптоматике выявлено отсутствие снижения частоты головной боли и незначительное уменьшение астенического синдрома. Функциональное восстановление через 16–18 месяцев после развития ИИ согласно модифицированной шкале Рэнкин было хорошим (0–1 балл) у 18 пациентов (27%), удовлетворительным (2–3 балла) — у 26 пациентов (38%) и плохим (4–5 баллов) — у 24 пациентов (35%).

Исследование клеточных и реологических профилей крови обследованных пациентов в острейшем периоде ИИ показало, что у больных с ИП уровни тромбоцитов (613 против 271×10^9 /л), эритроцитов (5,8 против $3,8 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитов (12,6 против $8,7 \times 10^9$ /л), гемоглобина (174 против 119 г/л) и гематокрита (49,5 против 38,7%) значительно повышены в сочетании с низкой СОЭ (5 против 23 мм/ч), и ухудшены все исследуемые морфофункциональные характеристики эритроцитов по сравнению с больными ИИ без сопутствующей гематологической патологии, причем такие показатели, как индекс агрегации, амплитуда агрегации (12,8 и 9,3 у. е.; $p = 0,003$) и скорость полной дезагрегации, отражающая плотность эритроцитарных агрегатов (570 и 224 у. е.; $p = 0,000$), были значительно увеличены при сниженной деформируемости эритроцитов (0,34 и 0,41 у. е. соответственно; $p = 0,000$). Выявлено также, что уровни цитокинов, факторов роста FGF β (735,5 против 497,1 пг/мл), VEGF-A (1257,6 против 568,4 пг/мл), TGF β 1 (1824 против 710 пг/мл; $p = 0,000$) и значения показателей, характеризующих активность ангиогенеза, с высокой степенью достоверности были выше у больных с ИП.

Сравнение гемостазиологических картин у обследованных пациентов с ИИ и с ИИ на фоне ИП представлено на рис. 1.

У пациентов с ИП отмечены более высокая концентрация фибриногена, р-тромбомодулина, активность TAFI и TF и активность фактора свертывания VII, снижение количества и активности VWF, ATIII и ADAMTS-13 по сравнению с группой пациентов без ИП. В группе сравнения выявлена более высокая активность фактора свертывания VIII и более высокий уровень D-димеров при сниженной концентрации PLG, tPA и повышенного PAI-1.

С целью анализа влияния аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 на тромбогенный потенциал в острейшем периоде ИИ был проведен факторный анализ со снижением размерности и выводом показателей, имеющих не менее чем средней силы векторное влияние в компоненте (аллельная нагрузка мутации V617F гена JAK2 принята как ведущая переменная с наиболее сильным векторным влиянием). Выявлено 10 лабораторных показателей с наибольшей взаимосвязью с величиной аллельной нагрузки этой мутации (табл. 1).

Показано, что наибольшее влияние высокая аллельная нагрузка мутации V617F гена JAK2 оказывает на снижение деформируемости эритроцитов и увеличение активности фактора свертывания крови VII. Далее в убывающей частоте высокая аллельная нагрузка мутации V617F в гене JAK2 ассоциирована с активацией патологического ангиогенеза через VEGF-A и TGF β , и связана с высоким уровнем тромбоцитов в сочетании с изменением их агрегационных свойств и дисфункцией эндотелия.

При повторном клиническом обследовании пациентов (через 16–18 месяцев) была проведена оценка частоты развития и видов тромбогеморрагических осложнений, произошедших в течение этого срока (табл. 2).

Количество развившихся тромботических, геморрагических и смешанных осложнений в основной

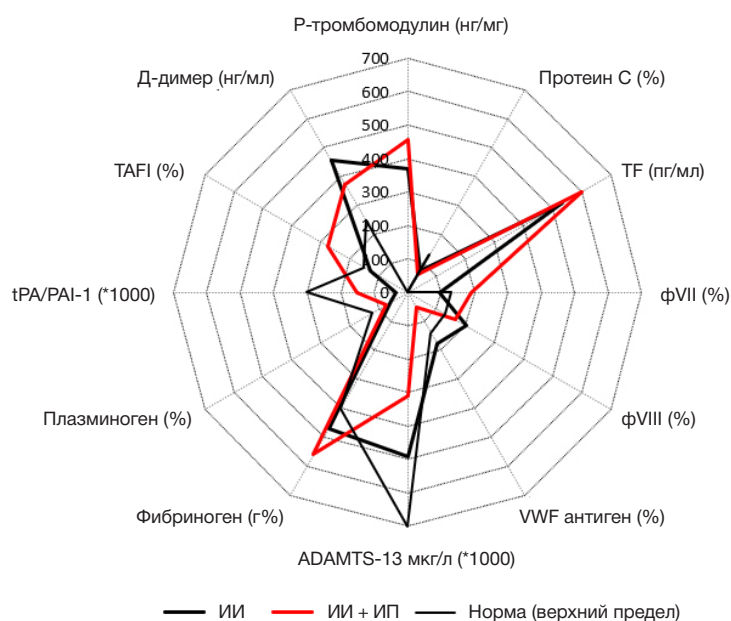


Рис. 1. Гемостазиологические картины обследованных пациентов в острейшем периоде ИИ. Значения ADAMTS-13, концентрации фибриногена и соотношения tPA/PAI-1 представлены кратно для возможности демонстрации в единой картине с другими показателями

группе явно преобладало, причем одним из ключевых элементов в потенцировании тромботических осложнений у пациентов с ИП (преимущественно в виде повторных НМК) была аллельная нагрузка мутации V617F в гене *JAK2* (табл. 3).

Отношения шансов для прогноза повторных ишемических НМК в отдаленном периоде величины аллельной нагрузки мутации V617F гена *JAK2* в острейшем периоде с пороговым значением 48% составили 2,9 раза (95% ДИ 2,0–3,3).

Среди гемореологических факторов риска развития повторных тромботических осложнений (в отдаленном периоде инсульта) следует отметить снижение скорости полной дезагрегации эритроцитов ($yDis$) с 570 до 498 у. е. ($p = 0,017$), повышение концентрации эндотелина-1 с 4,6 до 5,2 пг/мл и молекул адгезии sVCAM-1 ($p = 0,008$) и sICAM-1 ($p = 0,007$). Усиление нарушения на уровне микроциркуляторного русла могло быть одновременно как следствием, так и причиной увеличения воспалительных реакций, отразившихся в нарастании IL6 от $13,5 \pm 0,69$ пг/мл до $15,2 \pm 0,7$ пг/мл ($p = 0,034$).

Было также отмечено практически полное отсутствие различий гемостазиологических картин у данных пациентов в острейшем и в отдаленном периодах после ИИ (рис. 2).

Таблица 1. Корреляционная матрица факторного анализа влияния аллельной нагрузки мутации V617F гена *JAK2* на лабораторные показатели у пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта

	Лабораторные показатели	Компонента
	Аллельная нагрузка мутации V617F гена <i>JAK2</i>	0,722
1	Деформируемость эритроцитов (Dlmax), у. е.	0,492
2	Фактор VII, %	0,464
3	VEGF-A, пг/мл	0,425
4	ADAMTS-13, мкг/л	0,412
5	TGF- β 1 пг/мл	0,398
6	АДФ-АТ, %	0,367
7	Уровень тромбоцитов ($10^9/л$)	0,354
8	Уровень лейкоцитов ($10^9/л$)	0,341
9	VWF активность, %	0,323
10	t-PA, нг/мл	0,318

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

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. Иначе говоря, у пациентов с ИИ на фоне ИП необходимо выявить состояние предтромбоза или так называемое «состояние тромботической готовности» [21], 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.

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

Следует отметить, что пациенты с ИП как до наступления ИИ, так и в периоде наблюдения, принимали

Таблица 2. Тромбогеморрагические осложнения у пациентов обследованных групп, выявленные при повторном обследовании через 16–18 месяцев после ИИ

Группы	ИИ + ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)
Осложнения		
Тромботические осложнения (n)	28	18
– ишемические НМК	16	10
– тромбоз вен нижних конечностей	12	8
– ТЭЛА	0	0
Геморрагический синдром (n)	20	нд
– кровотечения носовые, десневые, подкожные, геморроидальные	18	нд
– кровотечения ЖКТ	2	1
Сочетание тромбогеморрагических осложнений	7	0

Примечание: нд — нет данных.

специфическую циторедуктивную терапию (препараты гидроксимочевины или IFN α). С одной стороны, это можно рассматривать 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, а 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.

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

В целом, в острейшем периоде ИИ для обеих групп уместно 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 большую зависимость формирования тромбогенного потенциала от тканевого фактора и фактора VII, тогда как для пациентов только с ИИ более существенную роль в этом сыграл баланс между vWF, фактором VIII и ADAMTS-13. Тем не менее воспалительную реакцию можно рассматривать как инициатор высокой тромбогенности именно у пациентов коморбидной группы, о чем свидетельствовали меньшая активность антитромбина 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 (NET), свободной ДНК в кровотоке и др. [22]. Поэтому выявленные у пациентов с ИИ на фоне ИП более высокие значения тканевого фактора и фактора VII следует рассматривать в качестве вторично развившихся признаков эндотелиопатии.

В качестве механизма компенсации подобного состояния традиционно рассматривают фибринолиз, который был очевидно депрессирован у пациентов обеих групп. Прежде всего, это проявилось в снижении резервов плазминогена, дефиците tPA и преобладающей активности ингибиторов фибринолиза. При этом избыточная генерация тромбина вследствие воспаления у пациентов ИИ с ИП также способствовала депрессии фибринолиза за счет отчетливого увеличения активности ТАГ1.

Существенную роль в развитии тромботических осложнений (преимущественно в виде повторных НМК) играет аллельная нагрузка мутации V617F в гене JAK2, величина которой также ассоциируется со снижением функциональных свойств эритроцитов, с активацией патологического ангиогенеза, с увеличением числа тромбоцитов и изменением их функциональных свойств в сочетании с дисфункцией эндотелия.

Данные результаты свидетельствуют, что у пациентов с ИИ на фоне ИП тромбогенность обусловлена именно гематологическим заболеванием, а факт сохранения такого действующего фактора риска, как миелопролиферативный процесс, оказался достаточным для развития тромботических осложнений, несмотря на проводимую антитромботическую и циторедуктивную терапию. За полтора года наблюдения выраженность эндотелиопатии, степень напряженности гемокоагуляционных реакций, фибринолитический ответ у пациентов с ИП и перенесенным ИИ не претерпели существенных изменений, и ситуация с высокой системной тромбогенностью не улучшилась. Учитывая высокую значимость для жизни пациентов возникновения тромбозов артериального или венозного русла важно не только совершенствование методов диагностики и лечения сосудистой ишемии, но и

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции уровня аллельной нагрузки мутации V617F гена JAK2 с тромботическими осложнениями в отдаленном периоде

	Коэффициент корреляции Пирсона
Все тромботические осложнения, из них	0,236 ($p < 0,05$)
– ишемические НМК	0,241 ($p < 0,05$)
– тромбоз вен нижних конечностей	0,124
– сочетание тромботических и геморрагических осложнений	0,116

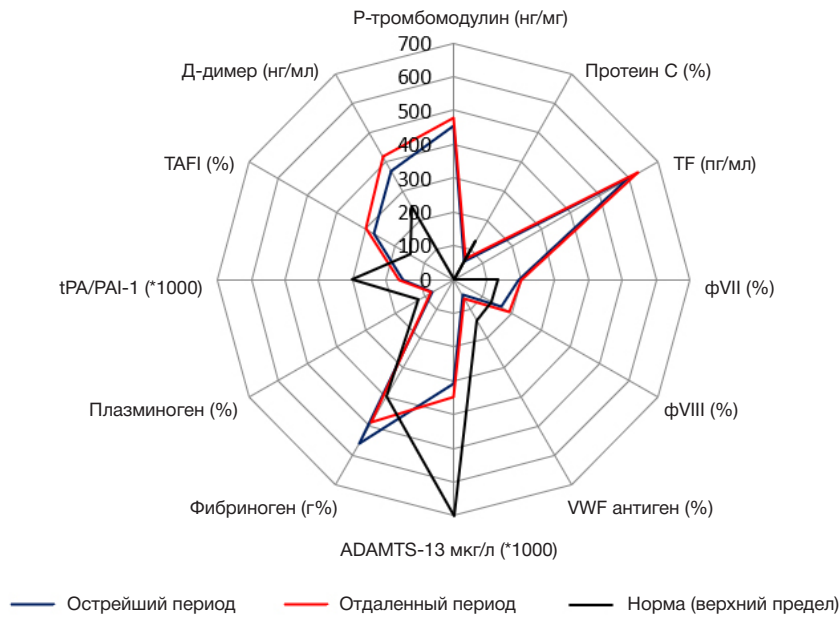


Рис. 2. Гемостазиологическая картина пациентов основной группы в острейшем и в отдаленном периодах после ИИ

предупреждение повторных сосудистых эпизодов. Эти данные дают основание для необходимости: 1) продолжения исследований по изучению патогенеза тромбогенности / тромбоза при МПЗ; 2) изменения алгоритмов диагностики и схем стандартной антитромботической профилактики у таких больных в сторону ее персонализации и мониторинга гемостаза.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что совокупное действие всего комплекса факторов,

формирующих высокую тромбогенность у пациентов с ИИ на фоне ИП, преодолевает суммарный эффект антитромботической терапии. Это происходит вследствие сохранения практически всех протромбогенных условий, обусловленных воспалением и проявляющихся в виде гемореологических нарушений, эндотелиопатии, тромбинемии и депрессии фибринолиза. Тем самым еще раз подтверждаются постулаты о том, что коморбидность требует индивидуального и патогенетически обоснованного подбора средств длительной антитромботической терапии и профилактики повторных сосудистых эпизодов.

Литература

- Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005; 248 с.
- Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020; 368: i6983. Published 2020 Feb 13. DOI: 10.1136/bmj.i6983.
- Танашян М. М., Меликян А. Л., Кузнецова П. И., Раскуражев А. А., Шабалина А. А., Коновалов Р. Н. Изменения вещества головного мозга при Ph-негативных миелолифферативных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (7): 29–34.
- Asakura H. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 2018; 59 (8): 1034–41. DOI: 10.11406/rinketsu.59.1034.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92 (1): 94–108. DOI: 10.1002/ajh.24607.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018; 8 (2): 15. Published 2018 Feb 9. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y.
- Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0242-9>.
- Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU). *Blood*. 2012; 120 (21): 1744. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.1744.1744>.
- Волкова М. А., редактор. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2007; 1144 с.
- Козлова Н. С., Бакшеев М. Г., Давыдкин И. Л. Особенности нарушений микроциркуляции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2015; 17 (2): 319–322.
- Давыдкин И. Л., Щукин Ю. В., редакторы. Поликлиническая терапия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 688 с.
- Рукавицын О. А., редактор. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 776 с.
- Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29 (5): 451–8.
- Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1989; 52 (4): 688–95.
- Pratesi A, Vella A, Pasini E, Salvi F, Mascalchi M. Parkinsonism in polycythemia vera probably due to manganese. *Mov Disord*. 2008; 23 (16): 2420–1. DOI: 10.1002/mds.22319.
- Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J*. 2017; 7 (12): 662. Published 2017 Dec 27. DOI: 10.1038/s41408-017-0035-6.

17. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Barbui T. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. *Thrombosis*. 2011; 2011 (1): 1–9. DOI: 10.1155/2011/794240.
18. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Waleed G, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular Diseases In Patients With Chronic Myeloproliferative Neoplasms — Impact Of Comorbidity. *Clinical Epidemiology*. 2019; 11: 955–67. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S216787>, 2019.
19. Танашян М. М., Кузнецова П. И., Суборцева И. Н., Шабалина А. А., Лагода О. В., Меликян А. Л. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рh-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61 (3): 146–50.
20. Marton I, Pósfai É, Csomor A, Vécsei L, Borbényi Z, Sas K. Cerebrovascular Complications and Polycythaemia Vera. *Pathol Oncol Res*. 2019; 25 (1): 439–42. DOI: 10.1007/s12253-017-0329-9.
21. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
22. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 37–48.

References

1. Suslina ZA, Tanashjan MM, Ionova VG. Ishemicheskij insul't: krov', sosudistaja stenka, antitromboticheskaja terapija. M.: Medicinskaja kniga, 2005; 248 s. Russian.
2. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020; 368: i6983. Published 2020 Feb 13. DOI: 10.1136/bmj.i6983.
3. Tanashyan MM, Melikyan AL, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Shabalina AA, Konovalov RN. Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019; 91 (7): 29–34. Russian.
4. Asakura H. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 2018; 59 (8): 1034–41. DOI: 10.11406/rinketsu.59.1034.
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92 (1): 94–108. DOI: 10.1002/ajh.24607.
6. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018; 8 (2): 15. Published 2018 Feb 9. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y.
7. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0242-9>.
8. Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU). *Blood*. 2012; 120 (21): 1744. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.1744.1744>.
9. Volkova MA, redaktor. *Klinicheskaja onkogematologija: rukovodstvo dlja vrachej*. M.: Medicina, 2007; 1144 s. Russian.
10. Kozlova NS, Baksheev MG, Davydkin IL. Osobennosti narushenij mikrocirkuljacii u bol'nyh istinnoj policitemiej v sochetanii s arterial'noj gipertenziej. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2015; 17 (2): 319–22. Russian.
11. Davydkin IL, Shhukin YuV, redaktory. *Poliklinicheskaja terapija: uchebnik*. M.: GJeOTAR-Media, 2013; 688 s. Russian.
12. Rukavicyn OA, redaktor. *Gematologija: nacional'noe rukovodstvo*. M.: GJeOTAR-Media, 2015; 776 s. Russian.
13. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29 (5): 451–8.
14. Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1989; 52 (4): 688–95.
15. Pratesi A, Vella A, Pasini E, Salvi F, Mascalchi M. Parkinsonism in polycythaemia vera probably due to manganism. *Mov Disord*. 2008; 23 (16): 2420–1. DOI: 10.1002/mds.22319.
16. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J*. 2017; 7 (12): 662. Published 2017 Dec 27. DOI: 10.1038/s41408-017-0035-6.
17. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Barbui T. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. *Thrombosis*. 2011; 2011 (1): 1–9. DOI: 10.1155/2011/794240.
18. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Waleed G, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular Diseases In Patients With Chronic Myeloproliferative Neoplasms — Impact Of Comorbidity. *Clinical Epidemiology*. 2019; 11: 955–67. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S216787>, 2019.
19. Tanashjan MM, Kuznecova PI, Suborceva IN, Shabalina AA, Lagoda OV, Melikjan AL. Hronicheskaja i ostraja cerebrovaskuljarnaja patologija pri ph-negativnyh mieloлипролиферативnyh zabolevanijah. *Gematologija i transfuziologija*. 2016; 61 (3): 146–50. Russian.
20. Marton I, Pósfai É, Csomor A, Vécsei L, Borbényi Z, Sas K. Cerebrovascular Complications and Polycythaemia Vera. *Pathol Oncol Res*. 2019; 25 (1): 439–42. DOI: 10.1007/s12253-017-0329-9.
21. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
22. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал гематологии и онкологии*. 2015; 1: 37–48.