

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Кузнецова П.И.^{1*}, Меликян А.Л.², Суборцева И.Н.², Раскуражев А.А.¹, Танашян М.М.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Миелопролиферативные новообразования (МПН) являются редкой, но значимой причиной инсультов.

Цель: поиск и описание факторов риска развития инсульта, а также стратегий профилактики по имеющимся литературным данным у больных МПН.

Основные сведения. В онлайн-базах данных (PubMed, E-Library) был проведен поиск исследований, посвященных церебральным тромботическим осложнениям на фоне МПН. Индукцию специфического циторедуктивного лечения в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты следует рассматривать как неотъемлемый компонент вторичной профилактики некардиоэмболических нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, тромбоз, инсульт, гиперкоагуляция, профилактика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Раскуражев А.А., Танашян М.М. Профилактика ишемического инсульта у больных миелопролиферативными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):190–199. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-190-199>

PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Kuznetsova P.I.^{1*}, Melikyan A.L.², Subortseva I.N.², Raskurazhev A.A.¹, Tanashyan M.M.¹

¹Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a rare but significant cause of strokes.

Aim. To describe risk factors for stroke development, as well as prevention strategies based on available literature data on patients with MPN.

Main findings. Online databases (PubMed, E-Library) were searched for studies on cerebral thrombotic complications in the setting of myeloproliferative disorders. Induction of specific cytoreductive treatment with low doses of acetylsalicylic acid should be considered as a mandatory component of secondary prevention of noncardioembolic stroke.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, thrombosis, stroke, hypercoagulation, prevention

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kuznetsova P.I., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. Prevention of ischemic stroke in patients with myeloproliferative neoplasms. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):190–199 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-190-199>

Введение

Инсульт является глобальной проблемой современной медицины во всех географических регионах, независимо от этнической принадлежности населения. Существуют особенности заболеваемости и исходов, которые важно учитывать для выбора оптимальных подходов как для профилактики ишемического инсульта (ИИ), так и для уменьшения его разрушительных последствий [1]. По данным «Глобального бремени болезней» (Global Burden Disease), в период с 1990 по 2019 г. ИИ являлся второй по частоте причиной летальных исходов как по всему миру (11,59%), так и в России (18,34%) [2].

Неотложная медицинская помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК) включает реперфузионные и реваскуляризационные методики. Однако даже своевременное оказание помощи не позволяет существенно снизить смертность от ИИ. Поиск причин и определение факторов риска развития острых церебральных катастроф позволит выявить категории населения, наиболее подверженные тромбогеморрагическим осложнениям.

Миелопролиферативные новообразования (МПН) характеризуются высоким риском как тромботических, так и геморрагических осложнений. Эта патология является относительно редкой, однако значимой причиной ишемических НМК. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по профилактике венозных и артериальных тромботических осложнений в этой группе больных, до сих пор нет четкого понимания первичной и вторичной профилактики ИИ у больных МПН. Традиционно в категорию классических Rh-негативных МПН включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). В основе патогенеза МПН лежат молекулярно-генетические изменения (мутации в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*), что приводит к клональному кроветворению, качественным и количественным изменениям клеток, высокому риску возникновения артериальных и венозных тромбозов. [3]. В настоящем систематическом обзоре проанализированы публикации, посвященные тактике ведения больных, а также первичной и вторичной

профилактике цереброваскулярной патологии у больных Ph-негативными МПН.

Цель настоящей работы — описание факторов риска развития острой цереброваскулярной патологии, характеристика стратегий профилактики тромботических осложнений при МПН.

Материалы и методы

Поиск соответствующих публикаций проводили в базе данных PubMed по ключевому запросу, включавшему термины MeSH (из MEDLINE), а также ключевые слова: (“Myeloproliferative Disorders” [Mesh] OR “myeloproliferative disease*” [tw] OR “polycythemia vera” [tw] OR “essential thrombocythemia” [tw] OR “primary myelofibrosis” [tw]) AND (“Cerebrovascular Disorders” [Mesh] OR “stroke” [tw] OR “ischemic stroke” [tw] OR “transient ischemic attack” [tw] OR “cerebrovascular disease” [tw] OR “cerebrovascular accident” [tw] OR “cerebral thrombosis” [tw])) AND (“Secondary Prevention” [Mesh] OR “Primary Prevention” [Mesh] OR “Platelet Aggregation Inhibitors” [Mesh] OR “Anticoagulants” [Mesh] OR “prevention” [tw] OR “primary prevention” [tw] OR “secondary prevention” [tw] OR “antiplatelet” [tw] OR “anticoagulant” [tw] OR “therapy” [tw] OR “treatment” [tw]), по результатам которого было получено 325 публикаций.

Также была проанализирована отечественная база РИНЦ (e-Library) с поисковым запросом: «миелопролиферативные заболевания» AND «хронические миелопролиферативные заболевания» AND «Ph-негативные миелопролиферативные заболевания» AND «Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания» AND «истинная полицитемия» AND «эссенциальная тромбоцитемия» AND «первичный миелофиброз», по результатам поиска было получено 122 публикации, из которых вручную отобрали 13 релевантных статей. Однако при более детальном рассмотрении в работах отсутствовали рандомизированные исследования, данные о профилактике инсульта, в связи с чем отечественные статьи не были включены в настоящее исследование.

Для определения риска предвзятости (bias) для когортных исследований применяли шкалу оценки качества Ньюкасла — Оттавы [4].

Критерии включения и исключения

Поиск материалов проводили по названию, аннотации и наличию полнотекстовых документов. Выбор названия осуществлялся двумя независимыми специалистами на основании их общего согласия. Данные: первый автор, год публикации, дизайн исследования, подтип МПН, артериальный и венозный тромбоз, потенциальные факторы риска, инсульт, данные о профилактике инсульта. Разногласия разрешали привлечением независимого третьего рецензента.

При детальном рассмотрении из настоящего списка были исключены описания клинических случаев, публикации, не относящиеся к теме настоящего исследования, с отсутствующим текстом (в наличии только ссылка), а также фундаментальные исследования (в отсутствие клинических данных), исследования на животных, статьи с неподходящей датой исследования (до 2014 г.). По итогам рассмотрения было отображено 4 исследования.

Финальным этапом была оценка содержания статей двумя независимыми экспертами, в случае спорных вопросов привлекалось мнение третьего независимого эксперта. Статьи отбирали по имеющимся данным о профилактике и/или терапии цереброваскулярных заболеваний и/или тромботических осложнений, включающих ИИ у больных МПН (рис. 1).

Результаты

В первоначальный анализ включены 447 публикаций. Проведена проверка на соответствие исследовательским критериям включения, после которой исключили следующие категории исследований: дублирующие; без оценки рисков инсульта; на животных; с неподходящим типом контроля; с отсутствием результатов в виде полнотекстовых работ. В таблице 1 сведены обобщающие данные проанализированных работ.

Истинная полицитемия

Основной причиной инвалидизации и смертности больных ИП являлись тромботические осложнения, включая тромбоз глубоких вен, инфаркт миокарда, легочную эмболию, НМК. В рамках клинического исследования REVEAL (The Prospective Observational Study of Patients with Polycythemia Vera in US Clinical Practices) [6] осуществляли проспективное наблюдение за 2485 больными ИП. На момент включения в исследование у 468 (18,8%) больных были зарегистрированы тромботические осложнения. Частота артериальных тромбозов и НМК составила 46,5% (218 из 468) больных. Возраст являлся специфическим фактором риска тромботических событий у больных ИП. Эти данные свидетельствуют, что у больных МПН, в частности ИП, выявляется высокий риск как венозных, так и артериальных тромбозов. Артериальные тромботические осложнения (инфаркт миокарда, ИИ) оказывали негативное влияние на качество жизни больных.

ИП — это хроническое клональное заболевание системы крови, характеризующееся высоким риском тромбозов и прогрессирования с исходом в постполицитемический (вторичный) миелофиброз. После установления диагноза производится оценка индивидуального риска тромбозов с учетом таких факторов, как возраст, тромботические события в анамнезе, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Выбор метода лечения зависит от отнесения

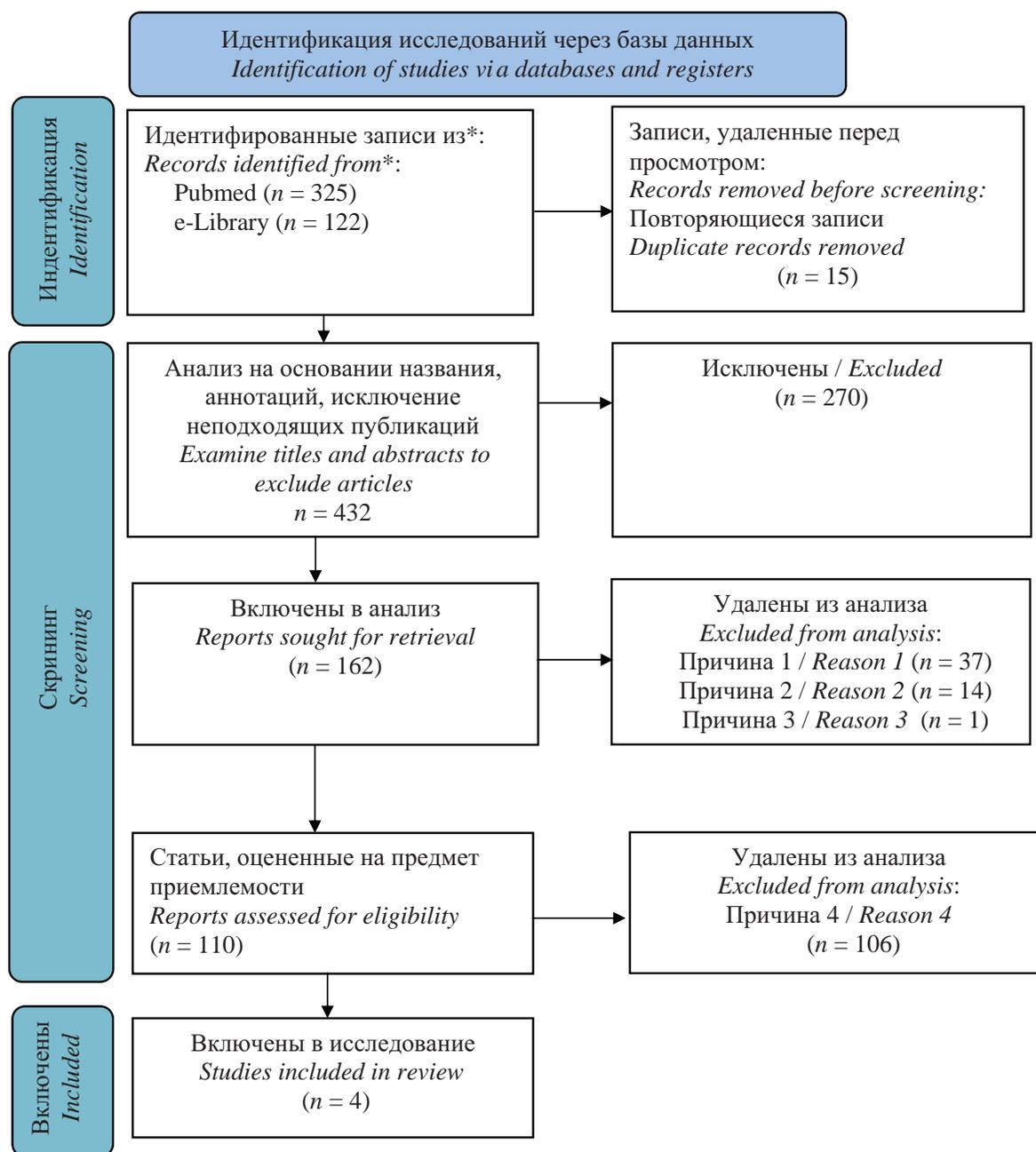


Рисунок 1. PRISMA. Схема отбора публикаций [5]

Причина 1 — клинические случаи, причина 2 — иностранный язык (кроме русского и английского), причина 3 — документ недоступен, причина 4 — нет данных о профилактике инсульта

Figure 1. PRISMA Flow Diagram [5]

Reason 1 — clinical cases, Reason 2 — foreign language (except Russian and English), Reason 3 — document is not available, Reason 4 — no data on stroke prevention

больных ИП к группе риска согласно двухуровневой стратификации, которая делит больных на 2 группы риска: «низкий риск» (возраст <60 лет и отсутствие предшествующих тромбозов) и «высокий риск» (возраст ≥60 лет и/или предшествующий тромбоз) [7]. Лечебная тактика варьирует от наблюдательной для больных группы низкого риска до циторедуктивной терапии для больных высокого риска тромбозов. Основной целью лечения является профилактика тромботических событий. Контроль гематокрита со снижением и поддержанием его менее 45% служит критерием, влияющим на выживаемость без тромбозов. Известно, что количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$

у больных ИП является независимым фактором риска тромбоза. Однако нет убедительных данных, показывающих корреляцию между уменьшением количества лейкоцитов и риском тромбозов. Это связано с неселективным действием циторедуктивной терапии, при проведении которой снижается как количество лейкоцитов, так и гематокрит.

Полиморфизм гена *ЖАК2* ассоциирован с высоким риском возникновения тромбозов. Аллельная нагрузка *ЖАК2* представляет собой измерение мутантного аллеля по сравнению с аллелем дикого типа в гемопоэтических клетках. В проспективном исследовании показано, что высокая аллельная нагрузка *ЖАК2* коррелирует

Таблица 1. Данные о первичной/вторичной профилактике ИИ у больных МПН
Table 1. Data on primary/secondary prevention of stroke in patients with MPN

Источник Source	De Stefano et al. [18]	Pósfai et al. [17]	Stefanou et al. [21]	Košřál et al. [22]
Число больных, n Patient number, n	597	102	17	249
Средний возраст Mean age	69 ИИ/ <i>Stroke</i> 68 ТИА/ <i>TIA</i>	67	66	56
Медикаментозная терапия МПН, n Myeloproliferative neoplasm therapy, n	ГМ/ <i>HU</i> — 452 АНА/ <i>ANA</i> — 18 ИФН/ <i>IFN</i> — 17 РУК/ <i>RUX</i> — 8 ПБ и БУ/ <i>PB&BU</i> — 15	Да/ <i>Yes</i>	Да/ <i>Yes</i>	АНА/ <i>ANA</i>
Антитромботическая терапия Antithrombotic therapy	АСК (моно/двойная) <i>ASA (mono/double)</i> Антагонисты витамина К <i>Vitamin K antagonists</i> ПОАК/ <i>DOAC</i>	АСК/Клопидогрел <i>ASA/Clopidogrel</i>	ПОАК (в 5 случаях в течение 6 мес.) АСК/Клопидогрел <i>DOAC (in 5 cases within 6 months)</i> АСА/ <i>Clopidogrel</i>	60% антиагреганты, 10% антикоагулянты <i>60% antiplatelet agents, 10% anticoagulants</i>
Инсульт <i>Stroke</i>	107 ИП/ <i>PV</i> 174 ЭТ/ <i>ET</i> 46 ПМФ/ <i>PMF</i>	11 ЭТ/ <i>ET</i>	4 ИП/ <i>PV</i> 10 ЭТ/ <i>ET</i>	57 ИП/ <i>PV</i> 145 ЭТ/ <i>ET</i> 47 ПМФ/ <i>PMF</i>
ТИА/ <i>TIA</i>	77 ИП/ <i>PV</i> 163 ЭТ/ <i>ET</i> 30 ПМФ/ <i>PMF</i>	3 ЭТ/ <i>ET</i>	3 ЭТ/ <i>ET</i>	
Профилактика инсульта <i>Stroke prevention</i>	Вторичная <i>Secondary</i>	Первичная <i>Primary</i>	Вторичная <i>Secondary</i>	Первичная <i>Primary</i>
Выводы <i>Conclusion</i>	Сочетание циторедуктивной терапии и АСК эффективно для вторичной профилактики ИИ <i>Combination of cytoreductive therapy and ASA is effective for secondary stroke prevention</i>	Нет корреляции между числом тромбоцитов и риском ИИ <i>There is no correlation between platelet count and stroke risk</i>	Раннее начало циторедуктивной терапии предотвращает повторный инсульт <i>Early initiation of cytoreductive therapy prevents recurrent stroke</i>	Независимые факторы риска ИИ: возраст, мужской пол, мутация JAK2V617F, венозный тромбоз в анамнезе, гипертриглицеридемия <i>Age, male sex, JAK2 V617F mutation, a history of venous thrombosis, hypertriglyceridemia are independent risk factors for stroke</i>

Примечания. АСК — ацетилсалициловая кислота ТИА — транзиторная ишемическая атака, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ИП — истинная полицитемия, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, ПМФ — первичный миелофиброз, ГМ — гидроксимочевина, ИФН — интерферон, АНА — анагрелид, РУК — руксолитиниб, ПБ — пипоброман, БУ — бусульфан.

Notes. ASA — Acetylsalicylic acid, TIA — transient ischemic attack, DOAC — direct oral anticoagulants, PV — Polycythemia Vera, ET — Essential thrombocythemia, PMF — Primary Myelofibrosis, HU — Hydroxyurea, ANA — anagrelide, RUX — ruxolitinib, PB — pipobromane, BU — busulfan.

с повышенным риском тромбоза, сердечно-сосудистых событий и возникновением конституциональных симптомов (опосредованных заболеванием) [8]. Однако говорить о значимости мутаций в гене *JAK2* как о факторе риска возникновения тромбозов при ИП не представляется возможным ввиду того, что у 97% больных с данной патологией выявляется мутация в гене *JAK2* (12 или 14 экзоны) [9].

Кумулятивная частота всех цереброваскулярных событий у больных ИП составляет до 5,5 на 100 человек в год. ИИ представляет собой одно из наиболее грозных проявлений ИП. ИИ является первым проявлением ИП в 16,2% случаев, причиной летальных исходов — в 8,8% случаев. Проблеме ишемических НМК (и в вообще — цереброваскулярной патологии

на фоне МПН) уделяется в современной гематологии недостаточно внимания, вероятно, вследствие низкой распространенности и отсутствия четких выработанных рекомендаций по ведению этой категории больных. С одной стороны, поскольку ИИ — это конечный синдром большого спектра нозологий, представляется достаточным использование существующих (общих) рекомендаций; с другой — парадигма персонифицированной медицины подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к терапии и профилактике в этой группе больных. Ранняя диагностика гематологического новообразования у больных ИИ сопровождается своевременным назначением кровопусканий, циторедуктивной терапии и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для снижения риска

рецидивов. При проведении дифференциальной диагностики криптогенных инсультов должна быть осторожность в отношении МПН как одного из факторов риска развития НМК. Ранняя диагностика может положительно повлиять на лечение больных и клинические исходы [10]. Лучший подход к снижению риска повторного ИИ неясен, хотя результаты большинства исследований свидетельствуют о потенциальной роли снижения и поддержания гематокрита ниже 45 %.

Эссенциальная тромбоцитемия

Оценка риска артериальных тромбозов у больных ЭТ проводится в соответствии с индексом IPSET-revised, согласно которому выделяют четыре группы риска: очень низкий (нет неблагоприятных факторов), низкий (*JAK2 V617F*), промежуточный (возраст >60 лет), высокий (тромбозы в анамнезе или возраст >60 лет и *JAK2 V617F*) [11]. Вероятность тромботического осложнения составляет 0,44; 1,05; 1,59; 2,57 % для каждой группы соответственно. В исследованиях отмечено, что в случае тромбоцитоза более $1000 \times 10^9/\text{л}$ риск артериального тромбоза меньше (отношение рисков (ОР) 0,4 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,2–0,8], $p = 0,007$), а также ниже общий риск тромбозов (ОР 0,5 [95 % ДИ 0,3–0,8], $p = 0,009$). Такую особенность можно объяснить развитием приобретенного синдрома Виллебранда у больных ЭТ с выраженным тромбоцитозом [12].

Оценка значимости тромбоцитоза как фактора риска тромботических осложнений проведена в многоцентровом исследовании, в которое был включен 1201 больной ЭТ. Медиана наблюдения за больными составила 8 лет. Несколько парадоксально, что при отсутствии тромбоцитоза отмечалась невысокая выживаемость без тромбозов ($p = 0,03$). Исходное количество тромбоцитов $944 \times 10^9/\text{л}$ являлось пороговым: тромботические события были у 40 (10,4%) из 384 больных с количеством тромбоцитов $> 944 \times 10^9/\text{л}$ и у 109 (13,3%) из 817 больных с тромбоцитозом $< 944 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$). [13] Авторы указывают на необходимость дополнительной оценки таких факторов, как возраст, мутационный статус, вероятность развития вторичного синдрома Виллебранда [14].

Для контроля тромботических событий во всех категориях риска ЭТ, в том числе больных из группы очень низкого риска с вазомоторными/микрососудистыми нарушениями, рекомендовано назначение малых доз АСК (75–100 мг) один раз в день перорально. АСК необратимо ингибирует выработку тромбоцитами тромбоксана А₂ (ТхА₂) путем ацетилирования циклооксигеназы-1. Однако у больных ЭТ группы низкого риска с тромбоцитозом $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ и мутациями в гене *CALR* наблюдение является более предпочтительным, чем назначение АСК. Обычные формы АСК предпочтительнее препарата, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, поскольку у некоторых боль-

ных ЭТ наблюдается низкая чувствительность («резистентность») к последнему. При лечении АСК один раз в день адекватное ингибирование продукции тромбоцитов ТхА₂, измеряемое по концентрации тромбоксана В₂ в сыворотке, у большинства больных сохраняется менее 24 ч. Этот феномен связан с тромбоцитозом, большим количеством циркулирующих незрелых ретикулированных тромбоцитов с неацетилированной циклооксигеназой-1 и является следствием активной продукции тромбоцитов. Прием АСК два раза в день позволил решить эту проблему и оказался безопасным при проведении небольших исследований. Требуется выполнение клинических исследований для получения дополнительной информации о переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта [15, 16]. В настоящей редакции клинических рекомендаций прописано назначение малых доз АСК (100 мг в день, внутрь) однократно [17, 18].

В ретроспективном анализе данных 102 больных Ё. Pósfaiet и соавт. [19] оценили частоту и особенности ИИ у больных ЭТ, наблюдавшихся в период с 1999 по 2012 г. Средний возраст больных составил 67 лет. Количество тромбоцитов у больных без ИИ было $658 \times 10^9/\text{л}$ (от 514 до $1157 \times 10^9/\text{л}$), тогда как у больных с инсультом — $450 \times 10^9/\text{л}$ (от 320 до $885 \times 10^9/\text{л}$). На момент развития ИИ 8 (73%) из 11 больных получали терапию антиагрегантами, а в части случаев и медикаментозное лечение основного заболевания. С помощью методов визуализации головного мозга в большинстве случаев выявили перивентрикулярные и/или подкорковые, и/или лакуны в области базальных ганглиев, или сливные хронические ишемические поражения белого вещества во всех сосудистых бассейнах головного мозга. Корреляции между количеством тромбоцитов и развитием ИИ не обнаружено. В связи с этим ЭТ может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития ИИ.

Миелопролиферативные заболевания

В исследовании PRIZM [20] проанализирована медицинская документация 597 больных МПН. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) наблюдались у 270 больных, ИИ — у 327. У больных был высокий риск развития повторного сосудистого эпизода (ТИА или ИИ) (ОР: 2,41 и 4,41). Лечение включало АСК, пероральные антикоагулянты и циторедуктивные препараты. Совокупная частота рецидивов ТИА, ИИ, острого инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний через один год и 5 лет после первоначального события составила 4,21 и 19,2 % соответственно. Дополнительными факторами риска повторных ТИА были предшествующая ТИА (ОР: 3,40), микрососудистые нарушения (ОР: 2,30); а повторного ИИ — наличие артериальной гипертензии (ОР: 4,24). Неблагоприятными факторами риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являлись возраст

старше 60 лет (ОР: 3,98), инсульт в анамнезе (ОР: 3,61), сосудистые церебральные эпизоды после установления диагноза МПН (ОР: 2,62). Циторедуктивная терапия оказалась значимым протективным фактором (ОР: 0,24). Риск больших кровотечений аналогичен общей популяции (0,90 на 100 пациенто-лет). Исход после ТИА и ИИ при МПН был более благоприятным, чем в общей популяции, что, вероятно, связано с проводимой антитромботической и циторедуктивной терапией.

В исследовании ECLAP [21] проведен анализ дополнительных клинических и лабораторных факторов риска тромботических осложнений МПН. Количество лейкоцитов выше $15 \times 10^9/\text{л}$ являлось неблагоприятным фактором риска тромбозов, но не сохранило прогностического значения в отношении церебрального события. Влияние количества лейкоцитов на риск тромботических осложнений оценили N. Gangat и соавт. [22] при ретроспективном анализе информации о 407 больных ИП или ЭТ. Они не обнаружили связи между лейкоцитозом и риском развития тромбоза как при ЭТ ($p = 0,54$), так и ИП ($p = 0,26$).

Согласно ретроспективному анализу M. I. Stefanou и соавт. [23] в Тюбингенском университете с 2014 по 2017 г. наблюдались 3318 больных цереброваскулярными заболеваниями, у 17 из которых диагностировано МПН. Первым проявлением МПН был инсульт/ТИА у 58% больных, ТИА — у 24%, ИИ — у 76%. Ранняя диагностика и лечение МПН явились единственными значимыми прогностическими факторами профилактики рецидива ИИ ($p < 0,001$).

Оценка факторов риска развития ИИ у больных МПН на фоне приема анагрелида выполнена M. Košťál и соавт. [24]. Инсульт в анамнезе зарегистрирован у 168 больных, ТИА — у 140, контрольная группа (без тромботических событий в анамнезе) составила 1193 больных. Средний возраст больных МПН и тромбозами был 56 лет (диапазон 34–76 лет), без тромбозов — 53 года (диапазон 26–74 года) ($p < 0,001$). Значимыми факторами риска острого церебрального ишемического события были: мутация V617F в гене JAK2 (ОР 2,106 (95% ДИ 1,458–3,043), $p = 0,006$), возраст (ОР 1,017/год (95% ДИ 1,005–1,029), $p = 0,006$), мужской пол (ОР 1,419, (95% ДИ 1,057–1,903), $p = 0,020$), высокая концентрация триглицеридов (ОР 1,734, (95% ДИ 1,162–2,586, $p = 0,008$), антифосфолипидный синдром (ОР 1,994, (95% ДИ 1,017–3,910), $p = 0,048$). Факторами, снижающими риск ИИ, в этом исследовании, явились: наличие ПМФ (ОР 0,649, (95% ДИ 0,446–0,944), $p = 0,024$), индекс массы тела (ИМТ) (ОР 0,687 для ИМТ > 25 , (95% ДИ 0,473–0,999), $p = 0,05$). Не выявлено существенной разницы между показателями крови больных МПН с ИИ и больных из контрольной группы, что можно объяснить проводимой циторедуктивной терапией [24].

Обсуждение

Со времен триады Вирхова исследования существенно дополнили представления о патологической биологии развития тромбозов. Клетки миелоидного ряда, особенно лейкоциты (в частности, моноциты, макрофаги и нейтрофилы), экспрессируют индукторы агрегации тромбоцитов и непосредственно являются компонентами системы гемостаза. Воспалительный клеточно-зависимый механизм и высвобождаемые лейкоцитами медиаторы все чаще рассматриваются как потенциальные мишени для препаратов в лечении атеросклероза как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Увеличение количества лейкоцитов и других форменных элементов крови является характерным лабораторным маркером МПН и ведет к протромбогенному статусу крови и повышению риска развития острых церебральных событий. Своевременное назначение циторедуктивной терапии, влияющей на все ростки кроветворения, в том числе и на лейкоцитарное звено, выступает в качестве метода профилактики тромботических осложнений за счет подавления количества тромбоцитов и лейкоцитов.

Во всех немногочисленных современных исследованиях по профилактике ИИ у больных с МПН ключевым аспектом является адекватный контроль миелопоэза и поддержание гематокрита ниже 45%. Своевременное назначение медикаментозной терапии, в частности низких доз АСК (100 мг/сут. внутрь), представляет собой адекватный метод вторичной профилактики инсульта, позволяя снизить риск развития повторного ИИ ниже средне-популяционного.

Ограничения/недостатки исследования

В рамках настоящего обзора предпринята попытка оценить эффективность профилактики нарушения мозгового кровообращения у больных Rh-негативными МПН. Ввиду чрезвычайного разнообразия публикаций, затрагивающих тромботические осложнения МПН различной локализации, в том числе ИИ, более подробное рассмотрение факторов предикторов и оценка тактики ведения больных невозможны, что является ограничением настоящего обзора. Относительная редкость МПН частично объясняет малочисленные выборки в проанализированных публикациях, а также отсутствие значимых клинических исследований по первичной/вторичной профилактике ИИ, что затрудняет экстраполяцию данных на более крупные популяции больных. Настоящая статья сфокусирована в первую очередь на ишемических НМК, однако необходимо учитывать, что при МПН выше риск и геморрагических инсультов, что требует отдельного анализа. Следует уточнить, что высокая распространенность «классических» сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе и среди больных

МПН соответствующего возраста, не позволяет однозначно исключить/подтвердить их вклад в развитие ишемических нарушений мозгового кровообращения: по этой причине следует ориентироваться на постоянно обновляющиеся клинические рекомендации по лечению/профилактике инсульта.

Таким образом, больным МПН с высоким риском ИИ рекомендован прием АСК в сочетании с циторедуктивной терапией для первичной профилактики НМК. При наличии иных показаний (например, фибрилляция предсердий) следует ориентироваться на соответствующие клинические рекомендации по первичной профилактике НМК (в случае с фибрилляцией предсердий — это назначение антикоа-

гулянтной терапии в отсутствие высокого риска кровотечений). МПН представляют собой недостаточно оцененную причину церебральных тромботических событий. Высокая клиническая осведомленность необходима для выявления основного гематологического заболевания у больных с устойчивыми аномальными показателями общего анализа крови, а также у больных с рецидивирующим ИИ. Индукцию специфического циторедуктивного лечения МПН в сочетании с низкими дозами АСК (100 мг в день однократно внутрь) следует рассматривать как неотъемлемый компонент вторичной профилактики некардиологических нарушений мозгового кровообращения у больных Ph-негативными МПН.

Литература

1. Markus H.S. The global burden of stroke. *Int J Stroke*. 2023; 18(6): 632–3. DOI: 10.1177/17474930231181677.
2. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013; 122(13): 2176–84. DOI: 10.1182/blood-2013-03-460154.
4. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 3(25): 14–19.
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
6. Grunwald M.R., Stein B.L., Boccia R.V., et al. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(12): 788–95.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2018.08.009.
7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008.
8. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep; 24(9): 1574–9. DOI: 10.1038/leu.2010.148.
9. Waggoner M. Polycythemia Vera: Thinking Beyond the Hematocrit. *J Adv Pract. Oncol*. 2023 Jul; 14(5): 405–13. DOI: 10.6004/jadpro.2023.14.5.5.
10. Burattini M., Falsetti L., Potente E., et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev Neurosci*. 2021; 33(3): 303–11. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066.
11. Haider M., Gangat N., Lasho T., et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 390–4. DOI: 10.1002/ajh.24293.
12. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117(22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002.
13. Latagliata R., Montanaro M., Cedrone M., et al. High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2017; 156: 168–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.023.

References

1. Markus H.S. The global burden of stroke. *Int J Stroke*. 2023; 18(6): 632–3. DOI: 10.1177/17474930231181677.
2. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 26; 122(13): 2176–84. DOI: 10.1182/blood-2013-03-460154.
4. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2016; 3(25): 14–9. (In Russian).
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
6. Grunwald M.R., Stein B.L., Boccia R.V., et al. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(12): 788–95.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2018.08.009.
7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 1599–613. DOI: 10.1002/ajh.26008.
8. Passamonti F., Rumi E., Pietra D., et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep; 24(9): 1574–9. DOI: 10.1038/leu.2010.148.
9. Waggoner M. Polycythemia Vera: Thinking Beyond the Hematocrit. *J Adv Pract. Oncol*. 2023 Jul; 14(5): 405–13. DOI: 10.6004/jadpro.2023.14.5.5.
10. Burattini M., Falsetti L., Potente E., et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev Neurosci*. 2021; 33(3): 303–11. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066.
11. Haider M., Gangat N., Lasho T., et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 390–4. DOI: 10.1002/ajh.24293.
12. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117(22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002.
13. Latagliata R., Montanaro M., Cedrone M., et al. High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res*. 2017; 156: 168–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.023.

14. Das S., Deb A., Pal T. Anti-thrombotic Management in Ischemic Stroke with Essential Thrombocythemia: Current Evidence and Dilemmas. *Med Princ Pract.* 2021; 30(5): 412–21. DOI: 10.1159/000516471.
15. Pascale S., Petrucci G., Dragani A., et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood.* 2012; 119(119): 3595–603.
16. Dragani A., Pascale S., Recchiuti A., et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood.* 2010; 115(5): 1054–61.
17. Dillinger J.G., Sideris G., Henry P., et al. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res.* 2012; 129(129): 91–4.
18. Mital A., Prejzner W., Bieniaszewska M., et al. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(12): 914–20.
19. Pósfai É., Marton I., Szőke A., et al. Stroke in essential thrombocythemia. *J Neurol Sci.* 2014 Jan 15; 336(1–2): 260–2. DOI: 10.1016/j.jns.2013.10.016.
20. De Stefano V., Carobbio A., Di Luzzo V., et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and anti-thrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J.* 2018; 8(3): 25. DOI: 10.1038/s41408-018-0048-9. PMID: 29535299; PMCID: PMC5849668.
21. Finazzi G.; low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol.* 2004; 52(5): 285–8. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.02.007.
22. Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S.M., et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer.* 2009; 115: 5740–5.
23. Stefanou M.I., Richter H., Härtig F., et al. Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol.* 2019; 26(6): 903–e64. DOI: 10.1111/ene.13907.
24. Košťál M., Schwarz J., Ovesná P., et al. CZEMP–Czech Group for Ph- Myeloproliferative neoplasms. Ph- myeloproliferative neoplasms and the related risk factors for stroke occurrence: Results from a registry of patients treated with Anagrelide. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(1): 112–9. DOI: 10.1007/s11239-020-02175-8.
25. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med.* 2018; 24(6): 711–20. DOI: 10.1038/s41591-018-0064-0.

Информация об авторах

Кузнецова Полина Игоревна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»,

e-mail: kuznetsova@neurology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: anoblood@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Information about the authors

Polina I. Kuznetsova*, Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, 1st neurological department, Research Center of Neurology,

e-mail: kuznetsova@neurology.ru

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), head of the department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: anoblood@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: soubortseva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Раскуражев Антон Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»,

e-mail: rasckey@live.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Танашян Маринэ Мовсесовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии»,

e-mail: mtanashyan@neurology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.04.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Irina N. Subortseva, Cand. Sci. (Med.), researcher, hematologist, department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: soubortseva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Anton A. Raskurazhev, Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, 1st neurological department, Research Center of Neurology,

e-mail: rasckey@live.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS, Deputy director for science, Head of the 1st neurological department, Research Center of Neurology,

e-mail: M_Tanashyan2004@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*** Corresponding author**

Received: 17 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024