

Танашян М.М.¹, Кузнецова П.И.¹, Суборцева И.Н.², Шабалина А.А.¹, Лагода О.В.¹, Меликян А.Л.²**ХРОНИЧЕСКАЯ И ОСТРАЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Россия;²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Представлены результаты совместного исследования, посвященного оценке проявлений цереброваскулярной патологии на фоне миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). Нарушения микроциркуляторного русла играют весомую роль в развитии и прогрессировании острых и хронических цереброваскулярных заболеваний и могут быть связаны с различными отклонениями в гемограмме. Одним из самых частых клинических проявлений МПЗ является головная боль, зачастую предшествующая постановке гематологического диагноза. В большинстве случаев головная боль ассоциирована с очаговыми изменениями сосудистого генеза по данным магнитно-резонансной томографии. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне тромботической окклюзии магистральных артерий головы является их флюктуирующее течение, связанное с динамикой нарастания тромбоза. Снижение эластичности сосудистой стенки и уменьшение ее атромбогенного потенциала может приводить к расстройству компенсаторных механизмов функциональной активности эндотелия и реализации инсульта.

Ключевые слова: цереброваскулярные болезни; инсульт; гемореологическая микроокклюзия; миелопролиферативные заболевания; тромбоз; сосудистая стенка; головная боль; атромбогенный потенциал эндотелия; инсульт в молодом возрасте; деформируемость эритроцитов; микроциркуляторное русло.

Для цитирования: Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Меликян А.Л. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 146-150. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150

Tanashyan M.M.¹, Kuznetsova P.I.¹, Subortseva I.N.², Shabalina A.A.¹, Lagoda O.V.¹, Melikyan A.L.²**CHRONIC AND ACUTE CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**¹Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation;²National Research Center of Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Disturbances of microcirculation play a significant role in the development and progression of acute and chronic cerebrovascular diseases (CVD). One of the reasons of prothrombotic state of the endothelium is the increase of the number of blood corpuscles leading to myeloproliferative disorders (non-Ph) (MPD). Headache was one of the most prominent clinical symptoms of CVD. It is often preceded the hematological diagnosis. Often headache is associated with focal vascular lesions on the magnetic resonance imaging. Acute cerebral events occurring as a result of thrombotic occlusion of the one or several carotid arteries tend to exhibit a fluctuating clinical course – the latter being closely linked to the dynamics of thrombus progression. Our data suggest that the decrease in vascular wall elasticity and its athrombotic properties may lead to a pathologic change in endothelial function – consequently leading to stroke. An important clinical feature of the mentioned CVD is the young age of patients – this underlines the necessity of hematological tests in cases with cryptogenic stroke.

Keywords: cerebrovascular diseases; stroke; hemorheological microocclusion; myeloproliferative diseases; thrombosis; vascular wall; headache; athrombotic properties of endothelium; young stroke; red blood cell deformability; microcirculatory disturbances.

For citation: Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Melikyan A.L. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. Russian journal (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2016; 61(3): 146-150. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 18 May 2016

Accepted 17 July 2016

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются глобальной проблемой современного здравоохранения. По данным исследователей Вашингтонского университета, доля летальных исходов при острых (ОНМК) и хронических нарушениях мозгового кровообра-

Для корреспонденции:

Кузнецова Полина Игоревна, аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Россия. E-mail: angionerology0@gmail.com.

For correspondence:

Kuznetsova Polina I., MD, postgraduate student of the Neurological department of the Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation. E-mail: angionerology0@gmail.com.

Information about authors:

Tanashyan M.M., <http://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Kuznetsova P.I., <http://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; Subortseva I.N., <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>; Shabalina A.A., <http://orcid.org/0000-0001-9604-7775>; Lagoda O.V., <http://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Melikyan A.L., <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>.

щения (ХНМК) составляет до 11% [1], что делает эту патологию второй по распространенности причиной смерти в мире [2]. Наряду с медицинской значимостью высокое социальное звучание обуславливает повышенный интерес к изучению различных аспектов развития и прогрессирования сосудистой патологии головного мозга.

Нарушение реологических свойств крови – одна из основных причин, приводящих к развитию хронической или острой церебральной ишемии [3]. Гиперкоагуляция, повреждение сосудистой стенки (эндотелия) и нарушение кровотока (турбулентность, стаз) могут наблюдаться при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ). Группа классических Ph-негативных МПЗ объединяет истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Заболеваемость ИП составляет 0,4–2,8, ЭТ – 0,38–1,7, ПМФ – 0,1–1 случай на 100 000 населения в год. Таким образом, заболевания этой группы отнесены к орфанным [4]. Смертность в результате острых церебральных событий среди больных МПЗ в 1,5 раза выше, чем в популяции [5–7].

Таблица 1

Распределение пациентов с головной болью в основной группе в зависимости от подтипа МПЗ и ассоциация ее с очаговыми изменениями на МРТ головного мозга

МПЗ	Число больных	Головная боль		Очаговые изменения на МРТ (головная боль + очаговые изменения)	
		абс.	%	абс.	%
Истинная полицитемия	41	29	71	25	86
Эссенциальная тромбоцитемия	38	30	79	20	67
Первичный миелофиброз	23	20	86	18	90

Исследование реологических характеристик эритроцитов: агрегация эритроцитов (АЭ), скорость полной дезагрегации (γ -dis) и деформируемость эритроцитов (Dlmax), амплитуда агрегации (размер агрегатов), время образования монетных столбиков (ТГ), время образования трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации эритроцитов (AI) определяли на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORRCA (Нидерланды).

Проводили оценку атромбогенного потенциала сосудистой стенки (ее антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность). Для этого была использована биохимическая манжеточная проба (МП), которая основана на создании кратковременной (3–5 мин) локальной ишемии руки путем компрессии плеча испытуемого манжетой сфигмоманометра и созданием в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт. ст. С помощью МП у всех больных оценивали активность сосудистой стенки, которую определяли как разницу показателей гемореологии и гемостаза до и после МП, выраженную в процентах относительно исходных показателей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). В работе использовали следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни, метод корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена, описательную статистику (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

Наиболее частыми клиническими неврологическими проявлениями в группе больных МПЗ были: головная боль – у 81 (79%), вестибулярные расстройства – у 79 (82%), двигательные расстройства – у 18 (17%), чувствительные нарушения – 18 (17%).

У 29 (34%) обследованных больных обнаруживали симптомокомплекс, соответствующий начальному проявлению недостаточности мозгового кровообращения, с жалобами на головную боль, головокружение, пониженный фон настроения, развитие синдрома хронической усталости в сочетании с отсутствием очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ. При рассмотрении цефалгического синдрома выявлено, что в 86% случаев он был ассоциирован с ПМФ, при этом у пациентов с ИП и ЭТ распространенность головной боли была сопоставимой (70%) (табл. 1). При оценке по половому признаку значимых различий не выявлено.

У 52 (50%) пациентов наблюдалась клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии наряду с цефалгическим синдромом, вестибулярными нарушениями и чувствительными расстройствами. Необходимо отметить, что основанием для установления диагноза дисциркуляторной энцефалопатии помимо клинической картины являлось также наличие очаговых изменений сосудистого генеза. По данным МРТ головного мозга, последние были локализованы в субкортикальной зоне лобных и теменных долей. Следует отметить, что они не наблюдались в глубоких отделах вещества мозга, вероятно, в связи с тем, что критериями исключения у нашей группы пациентов являлось наличие «сосудистого» (артериальной гипертонии, нарушения ритма сердца, атеросклеротического поражения магистральных артерий головы) анамнеза.

В основной группе 21 (21%) больной перенес ОНМК. Среди пациентов с инсультом 8 перенесли полушарные инфаркты на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (рис. 1). У всех больных на фоне лечения отмечались признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока (рис. 2), 13 пациентов перенесли инфаркты корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии).

По данным ультразвукового исследования у 65 (67%) пациентов каких-либо структурных изменений в системе брахиоцефальных артерий не выявлено, у 29 (28%) выявлено утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий, у 8 (8%) – тромботическая

МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клональной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки и сопровождаются изменениями показателей клинического анализа крови и соответствующей клинической картиной. Патогенез МПЗ представляет сложный многоступенчатый процесс, первичным событием при этом является появление патологического клона. Важную роль играют генетические перестройки. В 2005 г. открыта мутация V617F гена *JAK2*. Данная мутация встречается у 96–98% больных ИП, у 55% – ЭТ, у 45–68% – ПМФ. В настоящее время известны мутации других генов (*MPL*, *CALR* и др.) [8]. Клинические проявления заболевания тесно связаны с его патогенезом. Основным проявлением МПЗ является повышение риска развития тромботических осложнений.

Одним из наиболее угрожающих для жизни пациента состоянием является тромбоз одной из магистральных артерий головы с развитием полушарного инфаркта с большим объемом поражения вещества головного мозга [9].

Необходимо отметить важную роль генетических факторов в формировании тромбозов. Согласно исследованиям [10], наличие мутации V612F в гене *JAK2* у больных МПЗ увеличивает риск возникновения тромботических осложнений. Экспрессия мутации более 75% была ассоциирована с более высоким риском возникновения кардио- и цереброваскулярных осложнений по сравнению с больными, у которых экспрессия мутаций ниже 25%. По данным литературы [11, 12], у больных ЭТ и ПМФ наличие мутации *JAK2V617F* увеличивает риск возникновения (артериальных и венозных) тромбозов в 2 раза, однако данные требуют дальнейших исследований.

Возникновение тромбоза и как следствие ОНМК/ХНМК при МПЗ всегда является результатом взаимодействия изменений, обусловленных заболеванием и множественными факторами риска тромбозов.

Цель исследования – выявление клинико-лабораторных особенностей течения цереброваскулярной патологии, а также выявление факторов риска развития макротромбозов в артериальной сети у больных МПЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 167 больных, из них 102 больных МПЗ (основная группа) и 65 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без МПЗ (группа сравнения). Больные наблюдались в ФГБНУ «Научный центр неврологии» и ФГБУ «Гематологический научный центр» с ноября 2013 по март 2016 г.

В зависимости от подтипа МПЗ (согласно критериям ВОЗ, 2008) основную группу составили 38 (37%) больных ЭТ, 41 (40%) – ИП, 23 (23%) – ПМФ. Соотношение мужчин и женщин 1:3. Средний возраст обследованных больных – 44,6 года, от 20 до 58 лет [межквартильный интервал 35–58,5]. Мужчины: медиана возраста 53 года [межквартильный интервал 32–56]. Женщины: медиана возраста 45,5 года [межквартильный интервал 20–57]. Критериями включения в исследование являлось наличие верифицированного диагноза МПЗ, возраст больного от 20 до 58 лет, согласие на исследование. Критериями исключения для больных МПЗ являлись: сопутствующая кардиальная патология (нарушение ритма, изменения клапанов сердца), артериальная гипертония, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, прием оральных контрацептивов в анамнезе женщин, отказ от участия в исследовании. Для группы сравнения критериями включения являлись наличие цереброваскулярного заболевания (на фоне сосудистого анамнеза), возраст пациентов до 58 лет, согласие на исследование, критериями исключения – возраст пациентов старше 58 лет, отказ от исследования.

Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием проводили:

- Нейровизуализационное исследование (магнитно-резонансная томография – МРТ) вещества головного мозга, сосудов головного мозга (артериальных и венозных) на интракраниальном уровне проводили на томографе Magnetom Verio («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

- Цветовое дуплексное сканирование сонных артерий. Исследовали: толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в общих сонных артериях и в области бифуркации; сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали с помощью ультразвуковой «манжеточной пробы» с исследованием поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии по методике D. Celermajer [13] на приборе Toshiba Viamo (Япония) с целью выявления эндотелиальной дисфункции. За нормальную функцию эндотелия считали величину расширения артерии от исходного диаметра выше 10%; вазодилатацию менее 10% расценивали как патологическую.

- Исследование следующих показателей систем гемореологии и гемостаза: фибриноген по Clauss [14]; антитромбин III (АТIII), фактор Виллебранда – ФВ (иммунотурбодиметрическим латексным методом) на автоматическом коагулометре ACL 9000; общую фибринолитическую активность (ФА) с расчетом индекса фибринолиза (ИФ). Агрегацию тромбоцитов определяли турбодиметрическим методом на лазерном агрегометре Viola Ltd. (Россия) с индукторами: аденозиндифосфат (АТ-АДФ) и адреналин (АТ-Адр).

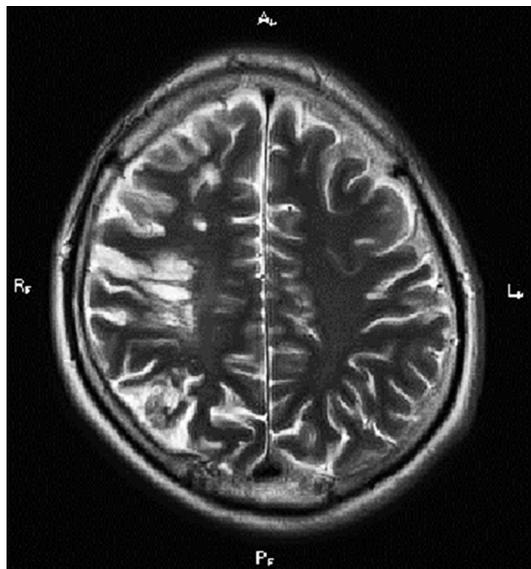


Рис. 1. Больной Р., 52 года. Обширный инфаркт в правом полушарии головного мозга на фоне тромботической окклюзии внутренней сонной артерии (в 1-е сутки).

окклюзия внутренних сонных артерий без признаков атеросклеротического поражения.

Наименьшая степень вазодилатирующей активности была характерна для больных МПЗ перенесших инсульт ($p = 0,011$), что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия. Различия в ПЗВД по подтипам МПЗ: при эссенциальной тромбоцитемии медиана значения 9,1 [межквартильный интервал 4–14], при истинной полицитемии – 7 [межквартильный интервал 4–10], первичном миелофиброзе – 7 [межквартильный интервал 7–14] (табл. 2). Таким образом, статистически значимых различий не выявлено при сравнении результатов ПЗВД между вариантами МПЗ.

С целью оценки влияния МПЗ на течение цереброваскулярной патологии больных распределили на две подгруппы: 1-ю группу составили больные МПЗ, а 2-ю группу (контроля) – пациенты с классической сосудистой патологией (артериальной гипертензией, атеросклерозом магистральных артерий головы), но без МПЗ.

При анализе результатов в группе больных МПЗ с ОНМК выявлена более низкая степень ответа на поток-зависимую вазодилатацию, чем у пациентов с ОНМК без МПЗ, что может свидетельствовать о выраженном повреждении эндотелия, возможно, связанном с более активным патологическим взаимодействием тромбоцитов и сосудистой стенки при МПЗ (см. табл. 2).

При исследовании показателей гемореологии, гемостаза статистически значимых различий у пациентов с различными вариантами МПЗ не выявлено, что позволило их объединить в общую группу. При сопоставлении группы больных МПЗ и группы сравнения (пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без сопутствующего гематологического заболевания) были получены результаты, представленные в табл. 3.

Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина была статистически значимо снижена у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне МПЗ по сравнению с больными с инсультом без МПЗ. Также при хроническом течении цереброваскулярной патологии при МПЗ статистически значимо снижены показатели агрегации тромбоцитов по сравнению с таковыми у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (ХЦВП) без МПЗ.

Показатели деформируемости эритроцитов у больных с сосудистой патологией (как острой, так и хронической) при МПЗ статистически значимо различаются не только от нормы, но и от группы сравнения (пациентов с ЦВЗ без МПЗ). Снижение деформируемости эритроцитов говорит о начальном этапе нарушений на уровне микроциркуляторного русла. Показатели амплитуды агрегации (размер агрегатов) выше в группе пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне МПЗ по сравнению с пациентами с цереброваскулярной патологией (ЦВП) без МПЗ. Время образования трехмерных агрегатов статистически значимо выше в группе ЦВП при МПЗ, чем в группе без МПЗ. Прочность агрегатов статистически значимо выше в группе с ОНМК при МПЗ, чем в группе пациентов с острым инсультом без МПЗ. Статистически значимых различий в показателях фактора Виллебранда, фибриногена и антитромбина III между

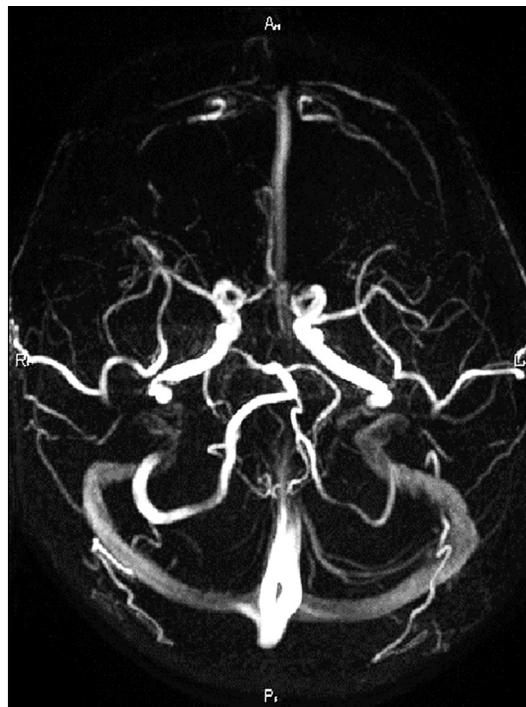


Рис. 2. Больной Р., 52 года. Магнитно-резонансная ангиография. Восстановление кровотока по средней мозговой артерии на фоне полушарного инфаркта (через 2 дня после развития острого нарушения мозгового кровообращения).

группами с ЦВП на фоне МПЗ и ЦВП без МПЗ не было. Показатели гематокрита статистически значимо выше в группе пациентов с ОНМК при МПЗ. Показатели фибринолитической активности и индекса фибринолиза снижены по сравнению с нормой, но не различаются между группами.

По результатам МП получены статистически значимые данные о снижении атромбогенного потенциала сосудистой стенки у больных МПЗ по сравнению с пациентами без МПЗ с наличием как острой, так и хронической цереброваскулярной патологии. Атромбогенный потенциал снижен за счет антиагрегационной и фибринолитической составляющей при относительно сохранной антикоагуляционной составляющей (в ответ на МП показатели АТIII существенно не меняются). Снижение антиагрегационной и фибринолитической активности выражается в недостаточном ответе на локальную ишемию показателей АТ-АДФ и АТ-адреналина (антиагрегационная составляющая) и ФА и ИФ (фибринолитическая составляющая). В норме при МП фактор Виллебранда снижается, а в нашем исследовании получены статистически значимые данные об увеличении показателя фактора Виллебранда в ответ на ишемию, особенно в группе с ОНМК при МПЗ, что говорит о патологическом ответе сосудистой стенки в ответ на ишемию и недостаточные компенсаторные возможности эндотелия. Таким образом, можно сказать, что инсульт

Таблица 2

Результаты УЗИ пациентов с цереброваскулярной патологией (ЦВП) на фоне МПЗ и без сопутствующего МПЗ

Показатель	ОНМК (с МПЗ) <i>n</i> = 17		ОНМК (без МПЗ) <i>n</i> = 30		ХЦВП (с МПЗ) <i>n</i> = 79		ХЦВП (без МПЗ) <i>n</i> = 35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Атеросклеротическое поражение МАГ (до 20%)	0	0	25	35	4	5	29	83
Утолщение КИМ	2	12	5	53	28	35	6	17
Ультразвуковая манжеточная проба ПЗВД	3%		6%		8%		9%	
	[1–4,3]		[1–6,6]		[2–7,8]		[3–8,3]	

Примечание. МАГ – магистральные артерии головы; КИМ – комплекс интима-медиа, ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация (норма более 10%). В квадратных скобках указан межквартильный интервал.

Таблица 3

Показатели системы гемореологии и гемостаза при острой и хронической цереброваскулярной патологии

Показатель	Норма	ОНМК (с МПЗ)	ОНМК (без МПЗ)	ХЦВЗ (с МПЗ)	ХЦВЗ (без МПЗ)
АДФ-АТ ¹ , %	40–46*	28,2 ± 3,01*	38,3 ± 4,3	29,5 ± 3,1	41,4 ± 4,5
Адреналин-АТ ² , %	37–43	29,5 ± 3,2	35,4 ± 4,6	25,01 ± 2,8	36,8 ± 4,2
Деформируемость эритроцитов (индекс)	0,52–0,55*	0,43 ± 0,037*	0,51 ± 0,043	0,45 ± 0,044**	0,53 ± 0,023**
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	7–10	10,6 ± 0,74	8,1 ± 0,6	9,3 ± 0,86	7,64 ± 0,61
Время образования монетных столбиков, с	2,5–7*	5,4 ± 0,42*	6,0 ± 0,55	5,8 ± 0,37	6,0 ± 0,62
Время образования трехмерных агрегатов, с	18–50	39 ± 5,64	36,2 ± 4,23	33,6 ± 2,42	33 ± 2,28
Прочность агрегатов, с	79–110*	267,9 ± 18,8*	185 ± 20,6	210,5 ± 16,7	125,6 ± 14,5
Фактор Виллебранда, %	79–110	111 ± 9,3	98,6 ± 10,5	117,5 ± 12,8	104,2 ± 10,6
Гематокрит, %	35–45*	50 ± 2,27*	44,6 ± 2,81	46,4 ± 2,9	39 ± 2,6
Антитромбин III, %	71–115	95,6 ± 8,27	110,4 ± 10,9	112,5 ± 13,2	105,4 ± 10,9
ФА, %	14–18*	12,7 ± 0,11*	17,2 ± 0,12	13,3 ± 0,11**	18,6 ± 0,14**
ИФ, %	0,8–1,2*	0,6 ± 0,05*	0,9 ± 0,012	0,58 ± 0,01**	1,0 ± 0,05**
Фибриноген, г/л	3,2–4,0	3,35 ± 0,30	3,9 ± 0,42	3,5 ± 0,28	3,5 ± 0,31

Примечание. ¹ – агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ; ² – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина. Статистически значимые различия показателей: * – ОНМК с МПЗ от нормы; ** – в группе ХЦВЗ (с МПЗ) и ХЦВЗ (без МПЗ).

у больных МПЗ развивается в результате нарушения реологических характеристик эритроцитов (деформируемость и повышенная прочность агрегатов) в сочетании с относительной депрессией фибринолиза и сниженным атромбогенным потенциалом сосудистой стенки.

Обсуждение

Цереброваскулярная патология может являться дебютом МПЗ в виде хронических и острых НМК (и/или транзиторных ишемических атак) [15]. Хроническая ишемия головного мозга часто клинически манифестирует головной болью и/или астеническими жалобами [16], головокружениями, снижением памяти. Существует тесная связь между гематологическими параметрами и цефалгическим синдромом [17, 18], о чем свидетельствуют данные исследований [19, 20], в которых показано, что при ИП и ЭТ головная боль часто является первым проявлением [21]. Это согласуется с полученными в нашем исследовании данными, в которых в 70% случаев головная боль являлась поводом для обращения к врачу и предшествовала установлению диагноза миелолифферативного заболевания. В связи с этим необходимо рекомендовать исследование общего анализа крови при обращении пациентов с головной болью для исключения МПЗ как причины цефалгического синдрома. Второй по частоте встречаемости клинический неврологический синдром при МПЗ – вестибулярные нарушения, связанные с поражением в первую очередь зон кровоснабжения в системе вертебрально-базиллярных артерий. Больные МПЗ имеют очаговые изменения в субкортикальных отделах лобных и теменных долей, что связано с архитектоникой концевых ветвей средней мозговой артерии, которые, спускаясь с конвексальной поверхности мозга наиболее подвержены тромбированию. Чаще всего (в 72%) эти изменения были связаны с ИП ($n = 23$), что говорит о важной роли формирования эритроцитарных агрегатов, ухудшающих микроциркуляцию, с развитием очагового поражения головного мозга сосудистого генеза. Преобладание неврологических нарушений у женщин, выявленное в настоящем исследовании, согласуется с данными литературы [22].

Одним из важнейших компонентов в системе, поддерживающей гемостаз, является эндотелий. Благодаря антиагрегационной активности сосудистой стенки кровь остается в жидком состоянии, при нарушении этого компенсаторного механизма реализуется тромбоз. Снижение сосудодвигательной функции эндотелия увеличивает риск возникновения тромбозов как на уровне микроциркуляторного русла, так и на уровне магистральных артерий. Ухудшение эластичных свойств сосудистой стенки прогрессирует со временем течения ЦВЗ как у больных МПЗ, так и у пациентов без МПЗ. Это соотносится с нашими данными о снижении ПЗВД в целом у больных МПЗ. Максимально низкие показатели ПЗВД (в среднем 4% при норме 10%) имели пациенты, перенесшие нарушение мозгового кровообращения.

Изменения реологических свойств крови в сторону их протромбогенного состояния отмечались у всех пациентов исследуемой группы. Снижение эластичности эндотелия в сочетании с изменением свойств форменных элементов крови (в особенности эритроцитов) создает предпосылки для реализации и развития тромботических осложнений микро- и макрососудистого русла. Реализация

инсульта зависит от скорости и адекватности включения противосвертывающих систем крови, степени ригидности сосудистой стенки и возможностей коллатерального кровообращения, что существенно затруднено среди больных МПЗ.

Заключение

Особенности течения ЦВП при МПЗ:

- Цефалгический синдром – одно из самых распространенных клинических проявлений ХНМК при МПЗ; в подавляющем большинстве случаев вторичного генеза; зачастую является первым симптомом этого заболевания.

- При проведении МРТ головного мозга у больных МПЗ выявляются очаги сосудистого генеза, часто не проявляющиеся клинически («немые очаги»). Подобное мелкоочаговое поражение головного мозга в отсутствие сопутствующей сосудистой патологии (артериальной гипертонии, атеросклеротического поражения сосудов, нарушенного ритма сердца) позволяет говорить о ведущей роли гемореологической составляющей в патогенезе этих изменений. Это в свою очередь свидетельствует о необходимости активных профилактических мероприятий у этой группы пациентов.

- При УЗИ функции эндотелия с помощью ПЗВД различий между подтипами МПЗ не выявлено, однако имеются различия между группой пациентов с симптомами хронической ишемии головного мозга и больных, перенесших инсульт. Самые низкие показатели ПЗВД были в группе пациентов с ОНМК, что свидетельствует о сниженной компенсаторной функции эндотелия, которая вносит свой вклад в развитие острых церебральных событий.

- По данным исследования показателей гемореологии и гемостаза, наибольший вклад вносят изменения реологических характеристик эритроцитов. Так, выраженное снижение деформируемости эритроцитов и увеличения прочности агрегатов ведет к тромбообразованию на уровне микроциркуляторного русла и развитию изменений в сосудистом русле по типу гемореологической микрооклюзии.

- По результатам биохимической манжеточной пробы получены данные о снижении фибринолитической и антиагрегационной составляющей атромбогенной активности эндотелия у больных МПЗ при острой и хронической цереброваскулярной патологии. Это свидетельствует о более высоком риске тромбообразования за счет дисфункции эндотелия у этой группы больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1985; 85(9): 1281–8.
- Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Рн-негативных миелолифферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(4): 31–56.

9. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликхан А.Л. Миелолипролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8(2): 41–5.
11. Меликхан А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7(4): 598–607.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed July 31, 2014.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29–322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
- Shmidt E.V. Classification of vascular diseases of the brain and spinal cord. *Journal of neurology and psychiatry n.a. S.S. Korsakov. Russian journal (Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni Korsakova)*. 1985; 85(9): 1281–8.
- Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008; 22(1): 3–13.
- Hultcrantz M., Wilkes S.R., Kristinsson S.Y., Andersson T.M., Derolf A.R., Eloranta S., et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33(20): 2288–95. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6652.
- Brodmann S., Passweg J.R., Gratwohl A., Tichelli A., Skoda R.C. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann. Hematol*. 2000; 79(6): 312–8.
- De Stefano V., Za T., Rossi E., Florini A., Ciminello A., Luzzi C, et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2009; 94(5): 733–7.
- Melikhan A.L., Turkina A.G., Abdulkadirov K.M., Zaritsky A.U., Afanasiev B.V., Shuvaev V.A., et al. Clinical guidelines for the management of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2014; 59(4): 31–56.
- Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Subortseva I.N., Melikhan A.L. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology. Russian journal (Annaly Nevrologii)*. 2014; 8(2): 41–5.
- Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., et al.; MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007; 21(9): 1952–9.
- Melikhan A.L., Subortseva I.N. 19-th European association of hematology Congress Materials (2014, Milan). *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnyye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2014; 7(4): 568–607.
- Lussana F., Caberlon S., Pagani C., Kamphuisen P.W., Buller H.R., Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb. Res*. 2009; 124(4): 409–17. doi: 10.1016/j.thromres.2009.02.004.
- Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J. Cardio-vasc. Pharmacol*. 1998; 32(3): 29–32.
- Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol*. 1957; 17(4): 237–46.
- Blumenthal D.T., Glenn M.J. Neurological manifestation of hematological disorders. *Neurol. Clin*. 2002; 20(1): 265–81, viii.
- Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Koudstaal P.J., Lindemans J., Neumann N.A. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and oumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006; 17(8): 528–44.
- Edmeads J. Headache in the elderly. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K.M.A., eds. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 947–51.
- Fairbanks V.F., Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J., eds. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 1995: 490–511.
- Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume samples needed? *Nouv. Rev. Fr. Hematol*. 1994; 36(2): 151–4.
- Newton L.K. Neurologic complications of polycythemia and their impact on therapy. *Oncology*. 1990; 4(3): 59–64.
- Frewin R., Dowson A. Headache in essential thrombocythaemia. *Int. J. Clin. Practice*. 2012; 66(10): 976–83. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02986.x.
- Kesler A., Ellis M.H., Manor Y., Gadot N., Lishner M. Neurological complications of essential thrombocytosis (ET). *Acta Neurol. Scand*. 2000; 102(5): 299–302.

Поступила 18.05.16

Принята к печати 17.07.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.356.03:616-005.1-953.2-084

Божбанбаева Н.С., Сатбаева Э.М., Сейталиева А.М., Алтынбаева Г.Б., Сулейменова И.Е., Пичхадзе Г.М.

ОПЫТ ПОВТОРНОГО ВВЕДЕНИЯ ВИТАМИНА К₁ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Кафедра фармакологии Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, 050000, г. Алматы, Республика Казахстан

Цель настоящего исследования – изучение эффективности повторного введения витамина К₁ у недоношенных детей. Вводили 88 недоношенным детям витамин К₁ в первые часы жизни после рождения в дозе 1 мг внутримышечно, затем повторно – на 7, 14, 21-й дни жизни. Новорожденные из контрольной группы получали витамин К₁ в дозе 1 мг лишь однократно при рождении. Эффективность повторного введения витамина К₁ оценивали по результатам клинических, лабораторно-инструментальных данных на 21-й день жизни. Результаты исследования показали, что повторное введение витамина К₁ в комбинации с посиндромной терапией сокращает сроки пребывания детей в ОРИТ (15 ± 5,3 дня в основной группе; 18 ± 6 дней в контрольной группе), способствует улучшению показателей гемостаза – уменьшению активированного парциального тромбластинового времени (АПТВ) по сравнению с детьми группы контроля (с 53 до 29 с; $p < 0,005$), тенденции к повышению протромбинового индекса в динамике (с 59,6 ± 7,2% до 86,7 ± 5%; $p < 0,005$), снижению риска развития геморрагического синдрома, оптимизации прогноза (статистически значимое снижение числа детей с ретинопатией в основной группе 6,5 ± 3,6%; во второй группе 23,8 ± 6,6%; $p < 0,05$).

К л ю ч е в ы е с л о в а: геморрагическая болезнь новорожденных; геморрагический синдром; витамин К₁; гемостаз; коагулограмма.

Для цитирования: Божбанбаева Н.С., Сатбаева Э.М., Сейталиева А.М., Алтынбаева Г.Б., Сулейменова И.Е., Пичхадзе Г.М. Опыт повторного введения витамина К для профилактики геморрагического синдрома у недоношенных детей. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 150–153. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-150-153