

Анализ факторов риска, ассоциированных с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний

© П.И. КУЗНЕЦОВА¹, А.А. РАСКУРАЖЕВ¹, А.А. МЕЛИКЯН², И.Н. СУБОРЦЕВА², М.М. ТАНАШЯН¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Миелопролиферативные заболевания — редкая гематологическая патология, основным проявлением которой являются тромботические осложнения, в частности, инсульт.

Цель исследования. Выполнить клинично-инструментальную оценку ряда аспектов нарушения мозгового кровообращения, а также изучить роль мутаций-драйверов и их вклад в реализацию тромботических церебральных событий у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включено 152 пациента с установленным диагнозом «миелопролиферативное заболевание». Проведено клинично-инструментальное исследование для выявления признаков перенесенного ишемического инсульта (ишемического повреждения вещества головного мозга) у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией, первичным миелофиброзом), а также оценены роль мутаций-драйверов и их вклад в реализацию тромботических церебральных событий.

Результаты. В модели множественной логистической регрессии традиционные предикторы сосудистого риска (артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, возраст, сахарный диабет, инфаркт миокарда) не оказались независимыми факторами, ассоциированными с перенесенным ишемическим инсультом. Независимыми факторами, ассоциированными с инсультом у пациентов данной когорты, являлись мужской пол, наличие мутации в гене *CALR*, венозные тромбозы в анамнезе.

Заключение. У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями по результатам проведенного исследования определяется отличный от традиционного паттерн факторов риска церебральных тромбозов, что необходимо учитывать при ведении этой категории больных и назначении профилактической терапии.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, тромбоз, инсульт, ген *JAK2*, ген *CALR*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова П.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Раскуражев А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Меликян А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева И.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Танашян М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова П.И. — e-mail: kuznetsova@neurology.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Танашян М.М. Анализ факторов риска, ассоциированных с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/profmed20252801150>

Analysis of risk factors associated with ischemic stroke in the setting of Ph-negative myeloproliferative diseases

© P.I. KUZNETSOVA¹, A.A. RASKURAZHEV¹, A.L. MELIKYAN², I.N. SUBORTSEVA², M.M. TANASHYAN¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Myeloproliferative diseases — a rare hematological pathology, the main manifestation of which are thrombotic complications, in particular stroke.

Objective. To perform clinical and instrumental evaluation of several aspects of cerebrovascular disorder as well as to study the role of driver mutations and their contribution to the realization of thrombotic cerebral events in patients with myeloproliferative diseases.

Materials and methods. The study included 152 patients with an established «myeloproliferative disease» diagnosis. Clinical and instrumental study was carried out to identify the signs of ischemic stroke history (ischemic damage of brain substance) in patients with myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis), and the role of driver mutations and their contribution to the realization of thrombotic cerebral events were assessed.

Results. Traditional vascular risk predictors (arterial hypertension, carotid atherosclerosis, age, diabetes mellitus, myocardial infarction) have not been independent factors associated with history of ischemic stroke in the multivariate logistic regression model.

Independent factors associated with stroke in patients of this cohort were male sex, presence of mutation in the *CALR* gene, history of venous thrombosis.

Conclusion. In patients with myeloproliferative diseases, according to the results of the study, a different pattern of risk factors for cerebral thrombosis is determined from the traditional one, which must be taken into account when managing this category of patients and prescribing preventive therapy.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, thrombosis, stroke, *JAK2* gene, *CALR* gene

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuznetsova P.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Raskurazhev A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Melikyan A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Subortseva I.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Tanashyan M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Corresponding author: Kuznetsova P.I. — e-mail: kuznetsova@neurology.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Melikyan AL, Subortseva IN, Tanashyan MM. Analysis of risk factors associated with ischemic stroke in the setting of Ph-negative myeloproliferative diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20252801150>

Введение

Ph-негативные миелолипролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний клональной природы, из которых классическими вариантами являются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Эти заболевания связаны схожими клиническими проявлениями, морфологическим сходством, склонностью к тромботическим и геморрагическим осложнениям, прогрессированию с развитием бластного криза. В основе патогенеза МПЗ лежит активация клеточной пролиферации в результате возникновения соматических мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Современные представления о патогенезе МПЗ предполагают наличие не только драйверных мутаций, но и мутаций в генах, которые контролируют метилирование ДНК, модификацию гистонов, отвечают за сплайсинг РНК, кодируют факторы транскрипции, трансдукторы сигнала. Совокупность молекулярных событий определяет фенотип конкретного нозологического варианта МПЗ [1, 2]. Основными жизнеугрожающими осложнениями у таких пациентов являются тромбозы различной локализации, в том числе тромбоз церебральных артерий с формированием инфаркта в веществе головного мозга.

Цель исследования — выполнить клинико-инструментальную оценку ряда аспектов нарушения мозгового кровообращения, а также изучить роль мутаций-драйверов и их вклад в реализацию тромботических церебральных событий у пациентов с миелолипролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках продолжающегося совместного исследования на базе ФГБНУ «НЦН» Минобрнауки России и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с ноября 2014 г. по май 2024 г. В исследование включено 152 пациента с установленным диагнозом: «миелолипролиферативное заболевание» (согласно критериям ВОЗ 2008, 2016 г.). Для верификации диагноза использованы данные клинического осмотра, общего ана-

лиза крови, трепанобиопсии, молекулярно-генетических исследований, определения мутаций V617F в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *BCR/ABL1* (на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).

Критерии включения: установленный диагноз одной из нозологических форм Ph-негативного МПЗ, подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: отсутствие информированного добровольного согласия, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Формирование выборки: сплошное включение наблюдений (после установления диагноза пациентам предлагалось пройти дообследование в ФГБНУ «НЦН» Минобрнауки России).

Дизайн исследования. Кросс-секционное нерандомизированное одноцентровое интервенционное исследование.

Проведен подробный клинико-неврологический осмотр всех 152 пациентов с детализацией анамнестических данных о перенесенном ишемическом инсульте, выполненном лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), глюкоза). Проводили дуплексное сканирование магистральных артерий головы с целью выявления церебрального атеросклероза на ультразвуковом диагностическом аппарате Viamo (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). Толщину слоя «интима-медиа» до 1 мм принимали за норму, более 1 мм расценивали как патологическую. Для уточнения наличия ишемического повреждения вещества головного мозга всем пациентам с МПЗ выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2FLAIR, ДВИ (МР томограф Siemens Healthcare GmbH, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Т.

Статистический анализ проведен в среде R-Studio (версия 2023.12.1, язык программирования R, версия 4.2.1) с подключением модулей (tidyverse, finalfit). Использовались непараметрические методы описательной статистики: в случае непрерывных величин данные представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, в случае дискретных величин — в виде частоты. Анализ множественной

Основные клинико-лабораторные параметры пациентов исследуемой группы

Main clinical and laboratory characteristics of patients of studied group

Параметр	Все пациенты, n=152	Группа			p
		ИП, n=70	ЭТ, n=59	ПМФ, n=2	
Мужчины, n (%)	52 (34)	31 (44)	15 (25)	6 (26)	0,053
Женщины, n (%)	100 (66)	39 (56)	44 (75)	17 (74)	0,053
Возраст, лет	48 [36; 55]	51 [38; 57]	45 [34; 54]	46 [34; 53]	0,083
Артериальная гипертония, n (%)	51 (34)	27 (39)	16 (27)	8 (35)	0,3864
Сахарный диабет, n (%)	9 (6)	6 (9)	3 (5)	0 (0)	0,3
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (5)	4 (6)	3 (5)	0 (0)	0,5124
Венозные тромбозы в анамнезе, n (%)	19 (12,5)	10 (14)	8 (14)	1 (4)	0,4356
Ишемический инсульт, n (%)	36 (24)	17 (24)	15 (25)	4 (17)	0,7347
JAK2 V617F, n (%)	117 (77)	67 (96)	37 (63)	13 (57)	<0,001
CALR, n (%)	8 (5)	0 (0)	5 (8)	3 (13)	0,01924
Циторедуктивная терапия, n; %	92 (ГМ — 84, ИФН — 8); 61	46 (ГМ — 40, ИФН — 6); 66	34 (ГМ — 32, ИФН — 2); 58	12 (52)	0,4344
Головная боль	88 (58)	35 (50)	36 (61)	17 (74)	0,1082
Сосудистые изменения при МРТ головного мозга	89 (59)	48 (69)	33 (56)	8 (35)	0,01487
Каротидный атеросклероз	51 (34)	28 (40)	19 (32)	4 (17)	0,1321
Гемоглобин, г/л	141 [127; 157]	156 [142; 167]	131 [124; 142]	135 [118; 142]	<0,001
Эритроциты, ·10 ¹²	4,8 [4,2; 5,5]	5,5 [4,8; 6,2]	4,5 [4,0; 4,8]	4,3 [4,0; 5,2]	<0,001
Лейкоциты, ·10 ⁹	7,1 [5,7; 9,0]	7,3 [5,7; 9,8]	6,6 [5,3; 7,9]	8,1 [7,0; 10,1]	0,018
Тромбоциты, ·10 ⁹	476 [308; 594]	380 [258; 528]	525 [389; 636]	561 [373; 670]	0,007
ЛПНП, ммоль/л	1,95 [1,42; 2,36]	1,89 [1,42; 2,11]	2,0 [1,41; 2,51]	1,97 [1,70; 2,52]	0,539

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃], абсолютных и относительных частот n (%). Сравнение в случае непрерывных переменных проводилось с помощью одностороннего теста ANOVA (нулевой гипотезой считалось равенство средних значений всех групп), в случае частот — с помощью точного критерия Фишера без коррекции непрерывности. При p<0,05 дальнейшие попарные сравнения не проводились ввиду описательного характера работы. ИП — истинная полицитемия; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; ПМФ — первичный миелофиброз; ГМ — препараты гидроксимочевины; ИФН — препараты интерферона; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. Data are presented as Me [Q₁; Q₃], absolute and relative frequencies n (%). Comparison in the case of continuous variables was carried out by means of one-way ANOVA test (equality of mean values of all groups was considered as zero hypothesis), in the case of frequencies — through the use of Fischer's exact test without continuity correction. At p<0.05 further pair-wise comparisons were not performed due to the work's descriptive. PV — polycythemia vera; ET — essential thrombocythemia; PMF — primary myelofibrosis; HU — hydroxyurea drugs; IFN — interferon drugs; LDLs — low-density lipoproteins; MRI — magnetic resonance imaging.

логистической регрессии проводили с целью определения факторов, ассоциированных с ишемическим инсультом, в качестве объясняющих переменных выбраны основные исследуемые параметры. Данные представлены в виде графиков отношения шансов с соответствующими значениями 95% доверительного интервала (ДИ).

Сравнение двух независимых групп проведено с использованием U критерия Манна—Уитни. Сравнение трех независимых групп выполнено с использованием критерия ANOVA с последующим попарным сравнением и поправкой на множественные сравнения Бонферрони. Для сравнения категориальных переменных применяли метод χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при p<0,05.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России №11/14 от 19 ноября 2014 г.

Результаты

Демографическая и клинически значимая характеристика пациентов представлена в **таблице**.

Все группы пациентов сопоставимы по возрасту, распределению основных факторов риска ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Основной схемой циторедуктивной терапии был прием препаратов гидроксимочевины в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

С целью определения независимых факторов, ассоциированных с перенесенными ишемическими НМК, проведен анализ множественной логистической регрессии. В первую очередь обращает на себя внимание отсутствие статистически значимой ассоциации с такими традиционными факторами риска инсульта, как артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда. Напротив, в общей популяции пациентов с МПЗ мужской пол, наличие мутации в гене CALR (ОШ — 11,93 [95% ДИ: 1,20—139,50], p=0,035), венозные тромбозы в анамнезе (ОШ — 4,22 [95% ДИ: 1,07—17,70], p=0,041) являлись независимыми факторами, ассоциированным с инсультом в данной когорте пациентов.

Интересной для дальнейшего изучения явилась корреляция такого клинического параметра, как цефалгический синдром, с анамнестическим указанием на перенесенный ишемический инсульт. Головная боль как основная жалоба встречалась чаще у пациентов группы без инсульта (66 и 33% соответственно, p=0,0012); при этом в модели множественной логистической регрессии этот клинический маркер оказался независимо ассоциированным с НМК (ОШ — 0,26 [95% ДИ: 0,09—0,74], p=0,013).

Несмотря на то что, по данным представленной модели (**рис. 1**), более низкое количество эритроцитов оказалось независимым фактором, ассоциированным с инсультом (ОШ — 0,35 [95% ДИ: 0,13—0,78], p=0,018), нельзя исключить вклад пациентов с ИП в данный анализ, поскольку

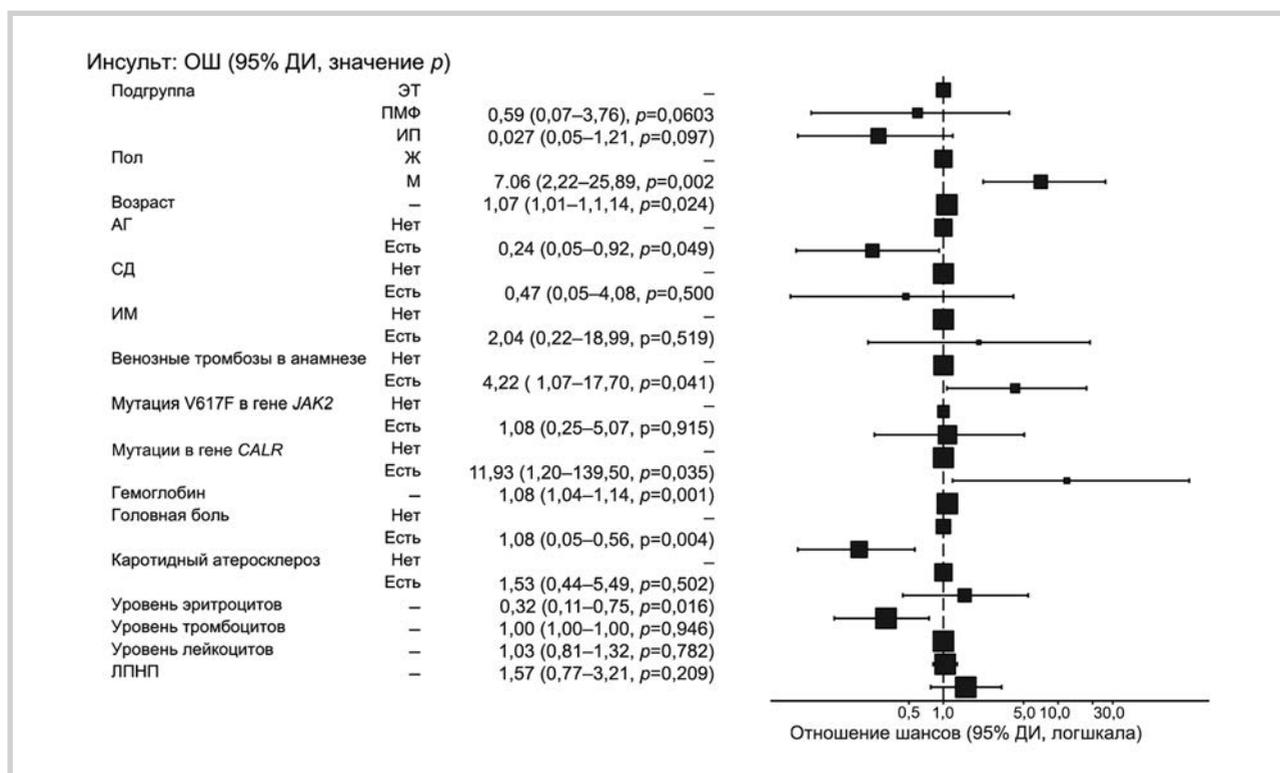


Рис. 1. Факторы, ассоциированные с инсультом, у пациентов с миелолипролиферативными заболеваниями.

Здесь и на рис. 2, 3 приведены данные множественного регрессионного анализа. АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Fig. 1. Factors associated with stroke in patients with myeloproliferative diseases (multiple regression analysis).

Here and in the fig. 2–3: AH — arterial hypertension; DM — diabetes mellitus; MI — myocardial infarction; LDLs — low-density lipoproteins.

ку при более детальном рассмотрении по нозологическим формам МПЗ этот показатель не продемонстрировал такой же уровень ассоциации (см. ниже).

В дальнейшем проводили анализ каждой нозологической формы МПЗ отдельно для оценки факторов, ассоциированных с перенесенным НМК.

Истинная полицитемия

В группе пациентов с ИП получены следующие данные: инсульт был ассоциирован с мужским полом, средний возраст пациентов с инсультом — 49 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенные тромботические события не являлись значимыми факторами развития НМК. Напротив, перенесенный инфаркт миокарда был ассоциирован с инсультом, однако без статистической значимости. Распространенность каротидного атеросклероза была выше в группе с инсультом, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,06642$). Головная боль встречалась чаще в группе пациентов без инсульта. Касательно наличия мутации V617F в гене *JAK2* оценка не представляется обоснованной, так как распространенность этой мутации при ИП достигает 98%.

При анализе множественной логистической регрессии субпопуляции пациентов с МПЗ сохранялась прежде выявленная гендерная ассоциация с мужским полом, что объясняется, вероятнее всего, исходным гендерным дисбалансом исследуемой когорты пациентов. Парадоксально, но в ко-

горте пациентов с ИП ишемический инсульт встречался чаще у лиц без артериальной гипертензии, что подтверждается регрессионным анализом (ОШ 0,01 [95% ДИ: 0,00–0,29], $p=0,030$). Головная боль отмечалась чаще у пациентов без инсульта (ОШ 0,05 [95% ДИ: 0,00–0,49], $p=0,028$). Уровень эритроцитов был ниже у пациентов группы с инсультом (ОШ 0,12 [95% ДИ: 0,01–0,73], $p=0,057$), однако интерпретацию этих результатов следует проводить с осторожностью, поскольку результаты получены в разное время после НМК, что не позволяет исключить обратный характер причинно-следственной связи (рис. 2).

Эссенциальная тромбоцитемия

При ЭТ получены сопоставимые данные по полу и возрасту у пациентов с инсультом и без инсульта (средний возраст пациентов с инсультом — 51 год). Статистически значимых различий по основным исследованным параметрам не было. Обращает на себя внимание распространенность каротидного атеросклероза в группе с инсультом (60% случаев) по сравнению с 23% в группе без инсульта ($p=0,01887$), а также наличие цефалгического синдрома, встречающегося с большей частотой в группе без инсульта.

При анализе субпопуляции пациентов с МПЗ (ЭТ), по данным множественной логистической регрессии, взаимосвязи с традиционными факторами риска не было, в настоящую модель не включена мутация в гене *CALR* в связи с малым количеством наблюдений (рис. 3).

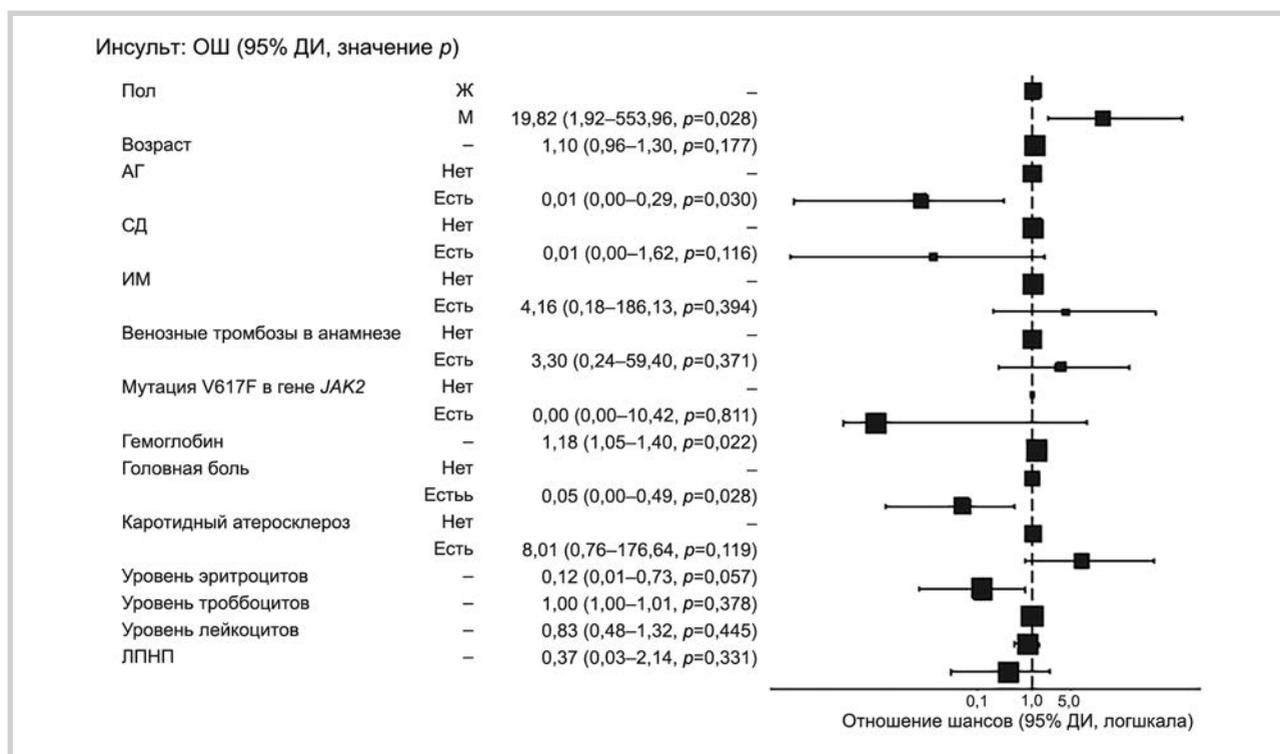


Рис. 2. Факторы, ассоциированные с инсультом, у пациентов с истинной полицитемией.

Fig. 2. Factors associated with stroke in patients with polycythemia vera (multiple regression analysis).

Первичный миелофиброз

Инсульт при ПМФ также был чаще ассоциирован с мужским полом, пациенты с инсультом и без инсульта сопоставимы по возрасту (средний возраст пациентов с инсультом — 54 года). Статистически значимых различий по основным исследованным параметрам не было. Обращает на себя внимание отсутствие распространенного каротидного атеросклероза в группе с инсультом. Статистически значимыми являлись различия уровней гемоглобина в группе с инсультом (154 и 121 г/л соответственно, $p=0,003966$), а также уровней ЛПНП (3,15 и 1,95 соответственно, ммоль/л $p=0,02567$). Наличие цефалгического синдрома не коррелировало с инсультом у пациентов с ПМФ.

Ввиду малого количества наблюдений с инсультом в группе ПМФ множественный регрессионный анализ не проводился.

Обсуждение

Инвалидизация и смертность пациентов с хроническими Rh-негативными МПЗ — эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией и первичным миелофиброзом — в основном обусловлены сердечно-сосудистой патологией, тромбогеморрагическими осложнениями [3, 4]. Так, МПЗ характеризуются состоянием хронического воспаления, которое, как предполагается, является общим знаменателем развития «преждевременного атеросклероза» и клональной эволюции.

Хроническое воспаление может как инициировать эволюцию клонов, так и катализировать их распространение

от ранней стадии заболевания до фазы вторичного миелофиброза. Кроме того, хроническое воспаление может также усугубить тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний, ускоряя развитие атеросклероза, который описан и признан при других хронических воспалительных заболеваниях [5]. Клетки миелоидного ряда, особенно лейкоциты, экспрессируют различные индукторы агрегации тромбоцитов, воспалительный клеточно-зависимый механизм, а высвобождаемые лейкоцитами цитокины способствуют развитию протромбогенного статуса крови с реализацией НМК у пациентов с МПЗ [6, 7].

В ретроспективном анализе 101 пациента с МПЗ и данных МРТ головного мозга К. Nagai и соавт. (2020) описали постинфарктные изменения в веществе головного мозга с частотой 23% ($n=23$). Множественный логистический регрессионный анализ показал, что возраст >60 лет (ОШ 7,34, [ДИ 95% 1,08–49,7], $p=0,041$) и наличие тромбозов в анамнезе (ОШ 40,6 [95% ДИ 7,97–207], $p<0,0001$) независимо связаны с постинфарктными изменениями в веществе головного мозга, наличие мутации *JAK2V617F* не было значимым. У 8 (35%) из 23 пациентов с НМК были множественные постинфарктные изменения головного мозга. Авторами выявлено, что пожилой возраст и тромбоз в анамнезе независимо друг от друга были связаны с НМК [8]. В проведенном нами исследовании, сопоставимом по объему выборки, возраст не был ассоциирован с перенесенным инсультом, а в отношении перенесенных тромбозов получены согласующиеся данные.

А. Drogenik и соавт. (2020) показали сопоставимые параметры распространенности и характера каротидного атеросклероза у пациентов с ЭТ и в группе контроля. Однако при этом уровень коронарного кальция у пациентов груп-

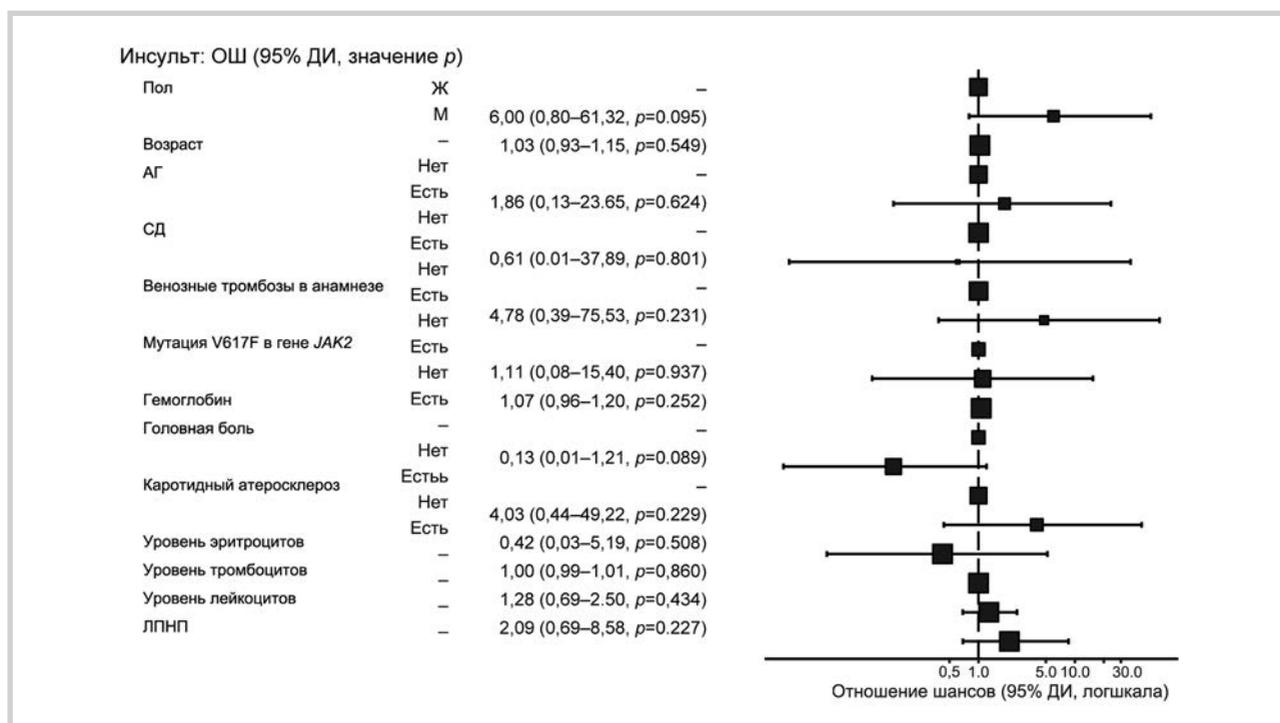


Рис. 3. Факторы, ассоциированные с инсультом, у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией.

Fig. 3. Factors associated with stroke in patients with essential thrombocythemia (multiple regression analysis).

пы с ЭТ был выше, что говорит о большей жесткости сосудистой стенки и является потенциально более эмболоопасным источником [9].

Эпидемиология церебрального атеросклероза у пациентов с МПЗ, ассоциированного с хроническим воспалением (в том числе *JAK2*-опосредованного), описана S. Kwon и соавт. (2022). В их работе продемонстрированы более высокий уровень соотношения нейтрофилов и лимфоцитов и большая распространенность каротидного атеросклероза, чем в популяции в целом. Авторы сделали выводы, что воспаление, вероятно, играет решающую роль в патогенезе МПЗ, а провоспалительные факторы, помимо индукции протромбогенного состояния крови, также вносят свой вклад в прогрессирование атеросклероза, повышая сердечно-сосудистый риск. Так, патологическая активация лейкоцитов, тромбоцитов и сосудистой стенки при ЭТ и ИП может приводить к более раннему развитию атеросклероза [10].

В проведенном нами исследовании выявляемость каротидного атеросклероза была выше у пациентов с инсультом на фоне ЭТ (60%). При этом в исследованной выборке именно у пациентов с ЭТ наблюдались обширные постинфарктные изменения вещества мозга корково-подкорковой локализации, указывающие на атеротромботический патогенетический подтип инсульта, тогда как у пациентов групп с ИП и ПМФ более вероятным было повреждение по типу гемореологической микроокклюзии. Следует отметить, что в регрессионном анализе каротидный атеросклероз не являлся значимым независимым предиктором, ассоциированным с инсультом.

Одними из первых S. Cortelazzo и соавт. (1990) провели у пациентов с ЭТ анализ факторов, ассоциированных с тромбозами: сахарный диабет, гиперлипидемия и артериальная гипертензия не влияли на частоту тромботических эпизо-

дов [11]. Другие исследования показали, что традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и курение, повышают риск развития тромботических осложнений у пациентов с МПЗ, а наличие этих факторов включено в пересмотренный международный прогностический рейтинг тромбозов для ЭТ (IPSET) [12]. Тем не менее в балльную оценку включены только три основных параметра (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение) а такие как дислипидемия или наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний не учитывались, вероятно, как не показавшие своей значимости для шкалы [13].

В проведенном нами исследовании в модели множественной логистической регрессии традиционные предикторы сосудистого риска (артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, возраст, сахарный диабет, инфаркт миокарда) не оказались независимыми факторами, ассоциированными с перенесенным ишемическим инсультом. Это позволяет предположить иные механизмы реализации (или их совокупность) тромботических церебральных событий на макроциркуляторном и микроциркуляторном уровнях и обуславливает дальнейший поиск возможных предикторов развития НМК у пациентов с МПЗ. Мужской пол, наличие мутации в гене *CALR*, венозные тромбозы в анамнезе являлись независимыми факторами, ассоциированными с инсультом в когорте пациентов с МПЗ.

Ограничения исследования

Вероятно, ограничением данного исследования может явиться малая репрезентативность выборки (набор пациентов на базе одного центра). Еще одним ограничени-

ем является отсутствие данных о распространенности мутации W515L в гене *MPL*, а также мутации в 12 экзоне гена *JAK2*, однако сбор их в настоящее время не представляется возможным ввиду длительности исследования и отсутствия этих данных у первичных пациентов.

Заключение

Миелолипролиферативные заболевания представляют собой гетерогенную группу с устойчивыми аномальными показателями общего анализа крови и являются одним из важных факторов риска цереброваскулярных заболеваний [14]. Традиционные сосудистые предикторы ишемического инсульта,

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Меликян А.Л.; сбор и обработка материала — Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Суборцева И.Н.; написание текста — Кузнецова П.И., Суборцева И.Н.; научное редактирование — Танашиян М.М.

Финансирование: исследование выполнено за счет средств бюджета ФГБНУ НЦН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

такие как артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, по результатам проведенного исследования не являются независимыми факторами, ассоциированными с перенесенным нарушением мозгового кровообращения. Необходимо поиск дополнительных маркеров повышенного риска церебральных тромбозов в этой субпопуляции пациентов, в том числе молекулярно-генетических изменений крови (с учетом полученных новых результатов о влиянии мутации в гене *CALR*). Важна высокая осведомленность не только врачей-неврологов, но и специалистов широкого профиля (терапевтов, кардиологов, гематологов и др.) о возможном риске возникновения инсульта у лиц с миелолипролиферативными заболеваниями, а в случае его развития — о разработке оптимального подхода к лечению и профилактике.

Authors contribution: the concept and design of the study — Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Melikyan A.L.; collection and processing of the material — Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Subortseva I.N.; writing of the text — Kuznetsova P.I., Subortseva I.N.; scientific editing — Tanashyan M.M.

Financial Support: the study was supported by the Research Center of Neurology.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Melikyan A.L., Subortseva I.N. Биология миелолипролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016;9(3):314-325. Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of myeloproliferative neoplasms.. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2016;9(3):314-325. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>
- Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
- Duangnapasatit B, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2015;16(12):5013-5018. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.12.5013>
- Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5387-9>
- Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*. 2012;119(14):3219-3225. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-394775>
- Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nature Medicine*. 2018;24(6):711-720. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0064-0>
- Танашиян М.М., Шабалина А.А., Ройтман Е.В. и др. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;4:49-55. Tanashyan MM, Shabalina AA, Rojtmann EV, et al. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke on the background of true polycythemia. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;4:49-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.052>
- Nagai K, Shimoyama T, Yamaguchi H, et al. Clinical characteristics and brain MRI findings in myeloproliferative neoplasms. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;416:116990. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116990>
- Anžič D, Drofenik A, Vrtovec M, Božič Mijovski M, et al. Progression of coronary calcium burden and carotid stiffness in patients with essential thrombocythemia associated with JAK2 V617F mutation. *Atherosclerosis*. 2020;296:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.001>
- Kwon SS, Yoon SY, Jeong SY, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid plaque burden in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*. 2022;32(8):1913-1916. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.04.013>
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(3):556-562. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.3.556>
- 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. *American Journal of Hematology*. 2016;91(4):390-394. <https://doi.org/10.1002/ajh.24293>
- Mehta D, Alimam S, McLornan DP, et al. Cardiovascular risk in a contemporary cohort of patients with myeloproliferative neoplasms. *Current Research in Translational Medicine*. 2024;72(1):103420. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103420>
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2020. Piradov MA, Maksimova MYU, Tanashyan MM. *Insul't: poshagovaya instrukciya. Rukovodstvo dlya vrachej*. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: ООО Izdatel'skaya gruppya «GEOTAR-Media»; 2020. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5782-5-STR2-2020-1-288>

Поступила 21.07.2024

Received 21.07.2024

Принята к печати 11.10.2024

Accepted 11.10.2024