



Оригинальная статья/Original article

Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии

Е.В. Ройтман^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3015-9317, e-mail: roitman@hemostas.ru
А.А. Шабалина², ORCID: 0000-0001-9604-7775, e-mail: shabalina@neurology.ru
М.М. Танащян², ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: mtanashyan@neurology.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Введение. Имеющиеся публикации о роли гемостазиологических, гемореологических и микроциркуляторных факторов в развитии тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией (ИП) оставляют открытыми вопросы диагностики и профилактики тромбозов среди пациентов ИП, перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Цель. Целью нашего исследования было выявление причин системной тромбогенности и сравнительный анализ применимости основных шкал оценки степени риска развития тромбозов у пациентов с истинной полицитемией, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы. Обследовано 127 человек (возраст от 42 до 75 лет), из которых 68 пациентов перенесли ишемический инсульт (ИИ) на фоне ИП (I группа), и 59 пациентов перенесли ишемический инсульт, но не имели ИП (II группа). Клинико-лабораторное обследование включало общий анализ крови, исследование реологических характеристик эритроцитов, исследование параметров системы гемостаза и функции эндотелия, определение цитокинов, маркеров воспаления активности ангиогенеза, а также количественное молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2. Клиническое обследование включало общий и неврологический осмотры, уточнение клинических факторов риска, сбор анамнеза, а также оценку риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) по шкалам Caprini и CHA2DS2-VASc. Все пациенты были обследованы в остром периоде ИИ и спустя 16–18 мес.

Результаты. При оценке неврологических симптомов в остром периоде ИИ в обеих группах средняя оценка по шкале NIHSS и по индексу Бартель статистически значимо не различались между группами. Оценка по шкале Caprini в остром периоде ИИ была в категории «очень высокий риск» (количество баллов > 6) у пациентов обеих групп. При этом во II группе преобладала оценка «8–10 баллов» (68%), тогда как в I группе больных преобладала оценка «11–12 баллов». Оценка по шкале CHA2DS2-VASc в остром периоде ИИ выявила в обеих группах по 12% пациентов с оценкой «3–4 балла» (умеренный риск тромбоза). В I группе частота тромботических осложнений достоверно коррелировала с величиной аллельной нагрузки гена JAK2V617F ($r = 0,236$; $p < 0,05$), а возникновение повторных нарушений мозгового кровообращения с количеством баллов по шкале Caprini ($r = 0,241$; $p < 0,05$), но не по шкале CHA2DS2-VASc. Проведение ROC-анализа для прогноза тромботических осложнений у пациентов I группы позволило установить пороговые значения наиболее информативных лабораторных маркеров: фактор VIII, фактор VII, деформируемость эритроцитов, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), количество эритроцитов, количество лейкоцитов, концентрация t-PA, концентрация VEGF-A, концентрация p-тромбомодулина и концентрация ADAMTS-13. При использовании этой панели параметров отношение шансов возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде у пациентов I группы составило 10,3 раза (95% ДИ 7,6–13,8). В конце периода наблюдения установлено, что по шкале Caprini отмечена тенденция к общему снижению суммарного балла, тогда как оценка по шкале CHA2DS2-VASc практически не изменилась.

Заключение. Учитывая роль ИП в формировании системной тромбогенности и, как следствие, в величине риска развития ВТЭО, для более точной характеристики групп риска уместно использовать шкалу Caprini, а также паттерн показателей, включающий величину аллельной нагрузки JAK2V617F и объединенную предиктивную панель лабораторных маркеров. Тем самым это может явиться обоснованием для изменения схем стандартной анти тромботической терапии у таких больных в сторону ее усиления и с учетом особенностей патогенеза рак-ассоциированного тромбоза.

Ключевые слова: истинная полицитемия, ишемический инсульт, венозные тромбозомболические осложнения, оценка риска, анти тромботическая терапия

Для цитирования: Ройтман Е.В., Шабалина А.А., Танащян М.М. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии. *Атеротромбоз*. 2020;(2):105-114. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-105-114.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Formalised assessment of systemic thrombogenicity in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke

Eugene V. Roitman^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3015-9317, e-mail: roitman@hemostas.ru

Alla A. Shabalina², ORCID: 0000-0001-9604-7775, e-mail: shabalina@neurology.ru

Marine M. Tanashyan², ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: mtanashyan@neurology.ru

¹Pirogov Russian National Research Medical; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

²Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. Thrombosis diagnosis and prevention in patients with Polycythemia vera (PV) suffered an ischemic stroke (IS) are still open. The aim was to find the reasons for systemic thrombogenicity and to compare the applicability of the main scales assessing thrombosis risk in patients with PV suffered IS.

Materials and methods. We followed up 127 people (42-75 y.o.), of which 68 were patients with PV suffered IS (group I) and 59 non-PV-patients with ischemic stroke (group II). Clinical study included common blood analysis, rheological properties of erythrocytes, coagulation and endothelial parameters, cytokines, inflammation markers, angiogenesis markers, and testing for the V617F mutation in the JAK2 gene. The follow up included common and neurological examinations as well, and the assessment of thrombosis risk factors with both Caprini scale and CHA2DS2-VASc scale. All patients were examined twice as in the acute period of IS as well as in 16-18 months.

Results. Between the groups no significant differences were found for the NIHSS average score and for Bartel index as well. The Caprini score belonged to the "very high risk" (score > 6) in both groups in the acute period of IS. At the same time, the score "8-10 points" prevailed in group II (68%) whereas the score "11-12 points" prevailed in group I. In the acute time of IS the CHA2DS2-VASc score revealed 12% of patients from both groups who had a score of "3-4 points" (moderate risk of thrombosis). In group I thrombotic complications rate correlated significantly with the JAK2V617F gene allelicloading ($r = 0.236$; $p < 0.05$), and the development of recurrence cerebrovascular disorders correlated significantly with Caprini score ($r = 0.241$; $p < 0.05$), but not with CHA2DS2-VASc score. Aiming to predict thrombotic complications in PV-patients the threshold (cut off) points were established for those markers as factor VIII, factor VII, red blood cell deformability, thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), red blood cell count, white blood cell count, t-PA, VEGF-A, p-thrombomodulin, and ADAMTS-13. This pattern of parameters showed the odds ratio of thrombotic complications 10.3 (95% CI 7.6-13.8) in PV-patients in the long-term period. At the end of the follow up the Caprini score showed a trend towards a decreasing in total while the CHA2DS2-VASc score remained virtually unchanged.

Conclusion. We assume the accurate assessment of thrombotic risk in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke requires a proposed pattern of parameters including the test for JAK2V617F allelicloading and the calculation of Caprini score but not CHA2DS2-VASc score. Final results may provoke to change standard antithrombotic therapy in those patients towards its intensification due to pathogenetic features of cancer-associated thrombosis.

Keyword: polycythemia vera, ischemic stroke, venous thromboembolism, risk assessment, antithrombotic therapy

For citation: Roitman E.V., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. Formalised assessment of systemic thrombogenicity in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):105-114. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-105-114.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление об истинной полицитемии (ИП) позволяет рассматривать ее не только как клональное заболевание, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки, но и как сосудистую патологию вследствие высокой частоты развития различных тромботических осложнений [1]. Тромбозы могут иметь как типичную, так и атипичную локализацию и проявляться в виде

ишемического инсульта (ИИ), инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен или легочной эмболии [2]. Пациенты с ИП обладают в среднем в два раза более высоким риском окклюзивирования сосудов [3].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта объясняет многообразие этиологических причин и патогенетических механизмов его развития, которые объединяет единый механизм – нарушение микро- и макроциркуляции

в сосудах головного мозга [4, 5]. Имеющиеся публикации о роли гемостазиологических, гемореологических и микроциркуляторных факторов в развитии тромботических осложнений у пациентов с ИП оставляют открытыми вопросы диагностики и профилактики тромбозов среди пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) на фоне ИП.

Несомненно, накоплены как базовые знания, так и привычные «инструменты»: различные шкалы для оценки риска тромбообразования [6–8], а также клинические рекомендации как руководящие документы для назначения терапии и профилактики тромбозов при ИП [9].

Практика и опыт показывают, что тромботические события значительно чаще происходят в реальных группах пациентов по сравнению с теми группами, которые были специально отобраны для рандомизированных клинических исследований. Необходимо принимать во внимание, что достаточно часто клинические рекомендации действительны всего лишь для 60–70% «профильных» больных из-за наличия у таких пациентов сложной сопутствующей патологии. Не всегда верное применение шкал и рекомендаций у пациентов с коморбидной патологией является одной из причин сохраняющейся негативной статистики по случаям первичного и вторичного развития тромботических осложнений. Многие патологические изменения у пациентов с ИП и ИИ предопределяют общую тяжесть заболевания, его исходы и прогноз [10]. Определение факторов риска и возможных причин развития тромбгеморрагических осложнений у больных с ИП, перенесших ИИ, позволит выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректорной терапии.

Целью нашего исследования было выявление причин системной тромбогенности

и сравнительный анализ применимости основных шкал оценки степени риска развития тромбозов у пациентов с ишемическим инсультом, в т.ч. развившихся на фоне истинной полицитемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее количество обследованных пациентов составило 127 человек в возрасте от 42 до 75 лет: 68 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне ИП (I группа – основная) и 59 пациентов с ишемическим инсультом без ИП (II группа – сравнения). Нарушение мозгового кровообращения (НМК) в исследуемых группах пациентов произошло впервые и было подтверждено на основании клинических и нейровизуализационных данных (МРТ головного мозга). Диагноз «истинная полицитемия» был верифицирован в соответствии с критериями ВОЗ ранее – до наступления НМК.

Клинико-лабораторное обследование всех пациентов проводилось в острейшем периоде инсульта и спустя 16–18 мес. Клиническое обследование включало общий и неврологический осмотры, уточнение клинических факторов риска, сбор анамнеза, а также оценку риска развития венозных тромбозов (ВТЭО) по шкалам Caprini [6] и CHA2DS2-VASc [7]. Лабораторное обследование включало:

- определение общего клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Nihon Kohden MEK-7222, Япония);
- исследование реологических характеристик эритроцитов (амплитуда агрегации (Amp) у.е., время образования монетных столбиков (Tf) сек и трехмерных агрегатов (Ts) сек, индекс агрегации (AI) у.е., скорость полной дезагрегации (Y-dis) у.е. – параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (D_{max}) у.е.) на лазерном оптическом агрегометре эритроцитов LORRCA (Mechatronics, Нидерланды);

- исследование параметров системы гемостаза и функции эндотелия (АДФ – адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (АДФ-Адр-АГ%), ристоцитин – кофакторная активность фактора Виллебранда (РКА-VWF (%), агрегометр «Биола» (Россия), реагенты «Ренам», «Технология-Стандарт» (Россия); концентрация фибриногена (ФГ, г/л), АЧТВ (сек), протромбиновое время (сек) с выражением результатов в виде МНО (Международного Нормализованного Отношения), содержание D-димера (нг/мл), активности протеинов С (РС, %) и S (PS, %), фактора Виллебранда (А – VWF) (%), плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), анти-тромбина III (АТ III, %), плазминогена (PLG, %), а²-антиплазмина (PL-IN, %) и фактор Виллебранда антиген (VWF, %) – автоматические коагулометры ACL 9000 и ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США) и «РЕНАМ» (Россия);
- определение цитокинов, маркеров воспаления, функции эндотелия и показателей активности ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-А пг/мл), фактора роста фибробластов-в (bFGF пг/мл), трансформирующего фактора роста бета (TGF-β1 пг/мл), тканевого активатора плазминогена (t-РА нг/мл), ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1 нг/мл), тканевого фактора (TF пг/мл), металлопротеиназа ADAMTS-13 (ADAMTS-13 мкг/мл), растворимого тромбомодулина (рТМ нг/мл), молекул межклеточной адгезии (sICAM, sVCAM), активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI %), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α пг/мл), интерлейкинов 1-β и -6 (IL-1β пг/мл, IL-6 пг/мл), эндотелина-1 (пг/мл), оксида азота (NO мкмоль/л) по разности концентрации нитратов (NO₃- мкмоль/л) и нитритов (NO₂- мкмоль/л) методом ELISA, наборы реагентов eBioscience Bender

MedSystems (Австрия), Technoclone (Австрия), Cloud Clone Corporation (США, Китай), R&D Systems (США, Китай), Cayman Ataxia (Индия), Вектор-Бест (Россия), Sekisui Diagnostics (American Diagnostica США);

- количественное молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2 – тест-система «ГеноТехнология» (Россия) на realtime ДТ-лайт («ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались с помощью медианы и квартилей. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты Манна – Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и тест хи-квадрат. Для оценки взаимосвязи количественных признаков между собой рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди сопоставимых по полу и возрасту пациентов обеих групп преобладали женщины (I группа – 64%; II – 67%). Сахарный диабет и курящие пациенты в значительной степени реже встречались в группе с ИИ и ИП. Дислипидемия наблюдалась у 25% больных в группе пациентов с ИИ без сопутствующей ИП и только в 3% случаев у больных с ИИ и ИП (табл. 1).

Средняя оценка по шкале NIHSS и по индексу Бартель в остром периоде ИИ статистически значимо не отличались между пациентами основной группы и группы сравнения. Достоверных отличий между группами пациентов по основным неврологическим симптомам в остром периоде НМК также выявлено не было.

Оценка по шкале Caprini в остром периоде ИИ у пациентов обеих групп была в категории «очень высокий риск» (количество баллов > 6) (табл. 2).

При этом в группе ИИ преобладала оценка «8–10 баллов» (68%), преимущественно

сформированная факторами, имеющими вес 1 и реже 2 балла, тогда как в группе ИИ с ИП больных с такой оценкой было существенно меньше, но выявилась подгруппа с оценкой «11–12 баллов», образованной суммарно большим количеством факторов риска.

Важным аспектом для оценки этих результатов является понимание того, что количество баллов здесь характеризует не только и не столько собственно «риск развития», сколько отражает выраженность сложившейся тромбогенной ситуации в организме больного.

ТАБЛИЦА 1. Демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта
TABLE 1. Demographic data and risk factors for ischemic stroke

Показатели	ИИ + ИП (n = 68)	ИИ (n = 59)	P
Возраст (Mean ± SD)	58 ± 13,5	62 ± 7,2	0,111
Пол (n, %): женский мужской	44 (64%) 24 (36%)	40 (67%) 22 (33%)	0,623 0,355
Сахарный диабет 2-го типа (n, %): да нет	17 (25%) 51 (75%)	20 (34%) 39 (66%)	0,002
Курение (n, %)	11 (16%)	22 (36%)	0,022
Дислипидемия	2 (3%)	15 (25%)	0,005

Примечания: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M_s \pm \sigma$) для возраста или в виде p (%) для других показателей, P – уровень значимости различий между группами пациентов; критический уровень значимости $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2. Оценка риска развития ВТЭО по шкале Caprini
TABLE 2. VTE risk assessment by Caprini scale

Группы обследования	Баллы по шкале риска развития ВТЭО Caprini			
	5–7	8–10	11–12	13–15
	В остром периоде			
ИИ (n = 59), n (%)	2 (4)	40 (68)	16 (28)	1 (2)
ИИ с ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	32 (47)	32 (47)	4 (6)
	Через 16–18 месяцев			
ИИ (n = 59), n (%)	12 (20)	34 (58)	13 (22)	0 (0)
ИИ с ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	27 (40)	38 (56)	3 (4)

Аналогичный анализ рисков, выполненный по шкале CHA2DS2-VASc, продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

В остром периоде ИИ выявлено по 12% больных, имевших оценку «3–4 балла», что характеризуется как умеренный риск развития тромбоза.

Наблюдение за вышеуказанными больными на протяжении 16–18 мес. после развития ИИ позволило зафиксировать у ряда из них различные тромбеморрагические осложнения, в ряде случаев потребовавшие госпитализации (табл. 4).

Отмечено явное преобладание подобного рода осложнений, в т.ч. их сочетаний у пациентов с коморбидной патологией.

Анализ связи аллельной нагрузки гена JAK2V617F, определенной в конце острого периода ИИ, с тромбеморрагическими осложнениями в отдаленном периоде показал прямую корреляцию: а) с возникновением тромботических осложнений (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,236$; $p < 0,05$); б) с развитием возникновения повторных НМК (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,241$; $p < 0,05$); в) с величиной риска развития ВТЭО по шкале Caprini (но не по шкале

ТАБЛИЦА 3. Оценка риска развития ВТЭО по шкале CHA2DS2-VASc
TABLE 3. VTE risk assessment by CHA2DS2-VASc scale

Группы обследования	Баллы по шкале риска развития ВТЭО CHA2DS2-VASc				
	1–2	3–4	5	6–7	8–9
	В остром периоде				
ИИ (n = 59), n (%)	0 (0)	7 (12)	11 (19)	25 (42)	16 (27)
ИИ + ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	8 (12)	12 (18)	36 (52)	12 (18)
Через 16–18 мес.					
ИИ (n = 59), n (%)	0 (0)	5 (8)	8 (14)	29 (50)	17 (28)
ИИ + ИП (n = 68), n (%)	0 (0)	6 (9)	10 (15)	24 (35)	28 (41)

ТАБЛИЦА 4. Тромбеморрагические осложнения у пациентов обследованных групп, выявленные при повторном обследовании через 16–18 мес. после ИИ
TABLE 4. Thrombotic and hemorrhagic complications revealed in 16–18 months after AIS

Осложнения	Группы	I группа ИИ +ИП (n = 67)	II группа ИИ (n = 59)
Тромботические осложнения (n)		28	18
Ишемические НМК		16	10
Тромбоз вен нижних конечностей		12	8
ТЭЛА		0	0
Геморрагический синдром (n)		20	нд
Кровотечения носовые, десневые, подкожные, геморроидальные		18	нд
Кровотечения ЖКТ		2	1
Сочетание тромбеморрагических осложнений		7	0

CHA2DS2-VASc). При этом отношение шансов для прогноза повторных НМК у пациентов с ИИ и ИП в отдаленном периоде от уровня аллельной нагрузки гена JAK2V617F в острейшем периоде с пороговым значением 43% составило 2,9 раза (95% ДИ 2,0–3,3), а от величины риска по шкале Caprini с пороговым уровнем 11 баллов составило 2,2 раза (95% ДИ 1,6–2,9).

Анализ факторов острейшего периода, связанных с развитием тромботических осложнений в период 16–18 мес. после перенесенного ИИ, позволил выделить группу наиболее информативных лабораторных маркеров: фактор VIII, фактор VII, деформируемость эритроцитов, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), количество эритроцитов, количество лейкоцитов, концентрация t-PA, концентрация VEGF-A, концентрация p-тромбомодулина и концентрация ADAMTS-13. Все выделенные показатели продемонстрировали достоверную связь ($p < 0,05$) с развитием тромботических событий в отдаленном периоде, хотя сами по себе выявленные связи были

умеренно слабыми – коэффициенты корреляции Пирсона оказались в диапазоне значений 0,24–0,39. Вероятно, что большее значение для формирования системной тромбогенности имело само по себе количество одновременно действовавших факторов.

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

Характеристики области под кривой для активности VIII и VII факторов свертывания, ТАФИ, деформируемости эритроцитов, количества лейкоцитов и эритроцитов, концентраций p-тромбомодулина, t-PA, VEGF-A и ADAMTS-13 представлены в *табл. 5*.

Вместе с тем проведенный ROC-анализ установил пороговые значения вышеописанных показателей в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИИ, развившихся на фоне ИП (*табл. 6*).

Отношение шансов возникновения тромботических осложнений в отдаленном периоде

ТАБЛИЦА 5. Величины площади под кривой (AUC) для прогностически значимых лабораторных показателей (по данным ROC-анализа)
TABLE 5. AUCs values for predictive-meaning laboratory parameters (by results of ROC analysis)

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фактор свертывания VIII, %	0,798	0,371	0,003	0,686	0,930
Фактор свертывания VII, %	0,769	0,055	0,004	0,629	0,807
Деформируемость эритроцитов (Dlmax) у.е.	0,724	0,062	0,011	0,636	0,867
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ)%	0,692	0,064	0,011	0,551	0,733
Количество лейкоцитов ($10^9/л$)	0,681	0,199	0,009	0,587	0,902
Концентрация t-PA, нг/мл	0,664	0,162	0,011	0,656	0,851
Концентрация VEGF-A, пг/мл	0,652	0,366	0,011	0,635	0,899
Концентрация P-тромбомодулина нг/мл	0,643	0,058	0,011	0,588	0,768
Концентрация ADAMTS-13 мкг/л	0,625	0,262	0,012	0,516	0,829
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$)	0,611	0,146	0,012	0,489	0,764

ТАБЛИЦА 6. Пороговые значения значимых лабораторных показателей в прогнозе тромботических осложнений у пациентов с ИИ, развившихся на фоне ИП (по данным ROC-анализа)
TABLE 6. Threshold values of predictive-meaning laboratory parameters for the thrombotic complications prediction in patients with Polycythemia vera suffered an ischemic stroke (by results of ROC analysis)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Фактор VIII, %	150	82%	79%
Фактор VII, %	190	85%	77%
Деформируемость эритроцитов (Dlmax), у.е.	0,36	81%	78%
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), %	285	83%	73%
Количество лейкоцитов, ($10^9/л$)	12,9	75%	76%
Концентрация t-PA, нг/мл	1,6	70%	61%
Концентрация VEGF-A, пг/мл	1310	73%	71%
Концентрация р-тромбомодулина, нг/мл	445	77%	76%
Концентрация ADAMTS-13, мкг/л	0,38	80%	74%
Количество эритроцитов, ($10^{12}/л$)	6,0	68%	76%

у пациентов с этой коморбидной патологией для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 10,3 раза (95% ДИ 7,6–13,8).

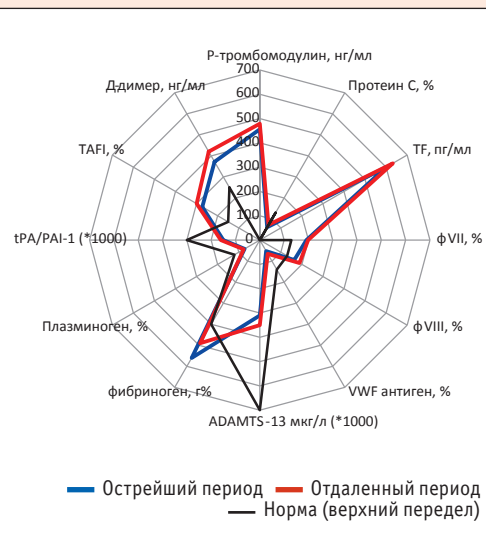
Повторное обследование этих пациентов показало, что за полтора года ни выраженность эндотелиопатии, ни степень напряженности гемокоагуляционных реакций, ни фибринолитический ответ сколь-либо существенных изменений не претерпели, что наиболее было выражено у пациентов с ИП (*рис.*).

Иначе говоря, ситуация с высокой системной тромбогенностью у больных после ИИ с ИП никак не улучшилась.

Вместе с тем (возвращаясь к *табл. 1* – оценка риска по шкале Caprini) отмечаемая тенденция к общему снижению суммарного балла у пациентов группы ИИ через 16–18 мес. очевидно являлась результатом проводимой терапии. Однако в группе с коморбидной патологией выявлена противоположная тенденция вследствие причин, рассмотренных выше,

РИСУНОК. Гемостазиологические картины пациентов с ИП в остром и в отдаленном периодах ИИ

FIGURE. Hemostasis patterns in patients with PV at acute IS and in 16-18 months after acute IS



и несомненно обусловленная значимой ролью ИП в формировании общего риска развития тромбозов у таких пациентов.

Повторный анализ риска тромбозов по шкале CHA₂DS₂-VASc, проведенный через 16–18 мес., установил, что в группе ИИ балльная оценка риска тромбозов несколько сдвинулась в сторону увеличения. Это может свидетельствовать как о недостаточности стандартной антитромботической терапии, так и о том, что эти результаты (по шкале CHA₂DS₂-VASc) не отражают степень реальной опасности тромбообразования. Однако этим выводам противоречит меньшее число тромботических осложнений в данной группе больных (табл. 3). В свою очередь, для группы ИП + ИИ результаты по шкале CHA₂DS₂-VASc оказались сходными с таковыми, полученными по шкале Caprini.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая роль ИП в формировании системной тромбогенности и, как следствие, в величину риска развития ВТЭО, для более точной характеристики групп риска уместно использовать шкалу Caprini, а также паттерн показателей, включающий величину аллельной нагрузки JAK2V617F, и объединенную предиктивную панель лабораторных маркеров.
2. Выявленные особенности поведения системы гемостаза и предложенные методы их характеристики могут явиться обоснованием для изменения схем стандартной антитромботической терапии у таких больных в сторону ее усиления и с учетом особенностей патогенеза рак-ассоциированного тромбоза.

Поступила / Received 21.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2020

Принята в печать / Accepted 10.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдкин И.Л., Щукин Ю.В. (ред.). *Поликлиническая терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с.
2. Kwaan H.C., Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):451–458. doi: 10.1055/s-2003-44552.
3. Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1989;52(4):688–695. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2618545/>
4. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. (ред.). *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 355 с.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Wolf M.E., Hennerici M.G. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
6. Ройтман Е.В., Левшин Н.Ю. (ред.). *Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы*. Париж: Diagnostica Stago; 2016. 62 с.
7. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):603–612. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
8. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
9. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Сударинов А.Б., Соколова М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017;62(1–S1):25–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30624943>.
10. Танащян М.М., Меликян А.Л., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Коновалов Р.Н. Изменения вещества головного мозга при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):29–34. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000329.

REFERENCES

1. Davydkin I.L., Shukin Yu.V. (eds.). *Polyclinic therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. (In Russ.)
2. Kwaan H.C., Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):451–458. doi: 10.1055/s-2003-44552.
3. Fujioka S. Rheological study on vascular occlusion and cellular hyperviscosity syndrome in polycythemia vera. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1989;52(4):688–695. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2618545/>
4. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maximova M.Yu. (eds.). *Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment*. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 355 p. (In Russ.)
5. Amarenco P., Bogouslavsky J., Caplan L.R., Wolf M.E., Hennerici M.G. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
6. Roitman E.V., Levshin N.Yu. (eds.). *Thrombosis and hemostasis. Scales and algorithms*. Paris: Diagnostica Stago; 2016. 62 p. (In Russ.)
7. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):603–612. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
8. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
9. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Sudarikov A.B., Sokolova M.A. et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2017;62(1–S1):25–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30624943>.
10. Tanashyan M.M., Melikyan A.L., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Konovalov R.N. Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(7):29–34. (In Russ.) doi: 10.26442/0403660.2019.07.000329.

Информация об авторах:

Ройтман Евгений Витальевич, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; e-mail: roitman@hemostas.ru

Шабалина Алла Анатольевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: shabalina@neurology.ru

Танашян Маринэ Мовсесовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Information about the authors:

Eugene V. Roitman, Cand. of Sci. (Biol.), Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St, Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; e-mail: roitman@hemostas.ru

Alla A. Shabalina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with Clinical Laboratory Diagnostics, Research center of neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: shabalina@neurology.ru

Marine M. Tanashyan, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of angioneurology department, Deputy Director for Science, Research center of neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: mtanashyan@neurology.ru