

# Изменения вещества головного мозга при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях

М.М. Танашян<sup>1</sup>, А.Л. Меликян<sup>2</sup>, П.И. Кузнецова<sup>1</sup>, А.А. Раскуражев<sup>1</sup>, А.А. Шабалина<sup>1</sup>, Р.Н. Коновалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценка состояния вещества головного мозга при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) с целью выявления цереброваскулярной патологии.

**Материалы и методы.** Проведено магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование головного мозга у 104 пациентов с подтвержденным диагнозом Rh-негативное МПЗ в возрасте от 20 до 58 лет. Изучены гемостазиологические и гемореологические данные этих больных.

**Результаты.** У 20% обследованных по данным МРТ головного мозга выявлялись ишемические изменения вещества головного мозга (7 полушарных инфарктов вследствие тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы, 14 инфарктов корковой локализации). В 36% случаев выявлялись очаговые изменения «сосудистого» генеза. Тромбозы венозных синусов развились у 5 пациентов: в 7% случаев ( $n=3$ ) у пациентов с истинной полицитемией, в 5% ( $n=2$ ) – у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Развитие очаговых изменений «сосудистого» генеза ассоциировано с увеличением таких показателей, как эритроциты, тромбоциты, фибриноген, а также со снижением фибринолитической активности плазмы крови.

**Заключение.** Впервые в когорте пациентов с Rh-негативными МПЗ продемонстрированы и описаны нейровизуализационные изменения вещества головного мозга. Полученные данные предполагают важную роль изменений характеристик крови (в том числе реологических) в формировании цереброваскулярной патологии при МПЗ.

*Ключевые слова:* очаговые изменения вещества головного мозга, цереброваскулярная болезнь, гематология, гемореология, гемостаз, миелопролиферативные заболевания.

*Для цитирования:* Танашян М.М., Меликян А.Л., Кузнецова П.И. и др. Изменения вещества головного мозга при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 29–34. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000329

## Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders

М.М. Tanashyan<sup>1</sup>, A.L. Melikyan<sup>2</sup>, P.I. Kuznetsova<sup>1</sup>, A.A. Raskurazhev<sup>1</sup>, A.A. Shabalina<sup>1</sup>, R.N. Konovalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Myeloproliferative disorders (MPD) are accompanied by a high proportion of thrombotic complications, which may lead to cerebrovascular disease (CVD).

**Aim.** To describe MRI-findings in patients with Ph-negative MPD and evaluate any cerebrovascular disease.

**Materials and methods.** We included 104 patients with Ph-negative MPD (age varied between 20 and 58) with clinical correlates of cerebrovascular pathology.

**Results.** Brain MRI showed post-stroke lesions in 20% of patients (7 hemispheric infarcts due to thrombotic occlusion of one of the large cerebral arteries, 14 – cortical infarcts). 37 patients (36%) had vascular cerebral lesions. Cerebral venous sinus thrombosis occurred in 5 patients – in 7% ( $n=3$ ) of patients with polycythemia vera and 5% ( $n=2$ ) – in patients with essential thrombocythemia. The incidence of vascular cerebral lesions was associated with higher levels of the following: erythrocyte, platelet count, fibrinogen, and with the decrease in fibrinolytic activity, as well.

**Conclusion.** The pioneering results of the study include the description and analysis of brain MRI-findings in patients with Ph-negative MPD. The underlying mechanisms of cerebrovascular pathology in these patients are associated with certain blood alterations (particularly, hemorheology) which present a major risk factor.

*Keywords:* focal cerebral lesions, cerebrovascular disease, hematology, hemorheology, hemostasis, myeloproliferative diseases.

*For citation:* Tanashyan M.M., Melikyan A.L., Kuznetsova P.I., et al. Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 29–34. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000329

АТ-Адр – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина  
АТ-АДФ – агрегация тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата  
ИП – истинная полицитемия  
МПЗ – миелопролиферативные заболевания

МРТ – магнитно-резонансная томография  
ПМФ – первичный миелофиброз  
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания  
ЦВП – цереброваскулярная патология  
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

Различные этиопатогенетические механизмы развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) представляют собой актуальную тему для исследований. Известно, что сосудистые заболевания головного мозга протекают на фоне дисрегуляторных изменений гемореологии и гемостаза, вклад которых существенен при разных подтипах ишемических нарушений мозгового кровообращения [1]. Одной из

причин формирования протромбогенного состояния крови и развития микротромбозов является патология крови, в частности Rh-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) [2, 3]. К классическим формам Rh-негативных МПЗ относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) [4–6]. При указанных нозологиях отмечается наиболее вы-

сокая частота встречаемости тромботических осложнений как артериальной, так и венозной систем. Одним из возможных механизмов развития ишемической цереброваскулярной патологии (ЦВП) является спровоцированная изменениями количественного и качественного состава клеток крови гемореологическая окклюзия мозговых сосудов [7]. Характерно, что наличие МПЗ еще на доклиническом этапе может проявляться как неспецифической общемозговой симптоматикой, так и очаговыми изменениями вещества головного мозга. Последние представляют собой по сути «асимптомные» морфоструктурные корреляты сосудистой патологии головного мозга. В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка состояния вещества головного мозга при Rh-негативных МПЗ с целью выявления ЦВП.

## Материалы и методы

Обследовано 104 пациента в возрасте от 20 до 58 лет с подтвержденным диагнозом Rh-негативное МПЗ (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения), среди них с ЭТ – 32 (31%) пациента, ИП – 50 (48%), ПМФ – 22 (21%).

Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза МПЗ, возраст пациентов старше 18 лет, 0 баллов по шкале ECOG (0), согласие на исследование.

Критерии исключения: сопутствующая кардиальная патология (нарушение ритма, изменения клапанов сердца), артериальная гипертония, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, прием оральных контрацептивов (на момент исследования), отказ от участия в исследовании.

Ангионейровизуализационные исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии». Наличие, локализация и характер очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза исследовались с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на томографе Magnetom Verio SIEMENS (Germany) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. МРТ проводили в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2d-f, ДВИ и в режиме МР-ангиографии (3D PC). Исследование выполняли в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях в вышеуказанных режимах. Оценивали наличие очаговых изменений вещества головного мозга, степень расширения ликворных пространств головного мозга. Для анализа (в режиме T2 FLAIR) состояния белого вещества головного мозга использована модифицированная шкала Fazekas: 0 – отсутствие изменений белого вещества, 1 – лейкоареоз легкой степени, 2 – средний лейкоареоз, 3 – выраженный лейкоареоз. При оценке степени расширения ликворных пространств использовалась следующая градация: 0 – не расширены, 1 – слабо расширены, 2 – умеренно расширены, 3 – выраженное расширение ликворных пространств. Также

### Сведения об авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБНУ «НЦН», зав. 1-м неврологическим отделением  
Меликян Анаит Левоньевна – д.м.н., зав. отделением стандартизации методов лечения ФГБНУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Раскуражев Антон Алексеевич – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «НЦН»

Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. отделением лабораторных методов диагностики ФГБНУ «НЦН»

Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ «НЦН»

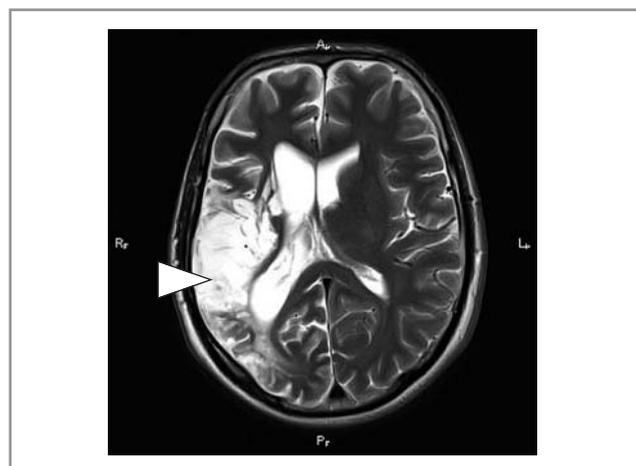


Рис. 1, а. Полушарный инфаркт справа вследствие окклюзии правой внутренней сонной артерии.



Рис. 1, б. МР-ангиография. Окклюзия правой внутренней сонной артерии от устья правой средней мозговой артерии.

исследовали состояние магистральных артерий головы, сосудов основания мозга и виллизиева круга (общие, внутренние и наружные сонные артерии, позвоночные артерии, базилярную артерию, задние мозговые артерии, средние, передние мозговые артерии, интракраниальные отделы внутренних сонных артерий, верхние, передние и задние нижние мозжечковые артерии) в режиме 3D-TOF ангиографии с целью верификации наличия артериовенозных мальформаций, аневризм, вариантов строения, аномалий развития сосудистого русла.

С целью выявления тромбозов венозных синусов и вариантов их строения исследование венозной системы головного мозга (верхний сагиттальный синус, поверхностные вены, прямой синус, поперечные, сигмовидные, проксимальные отделы внутренних яремных вен, кавернозные синусы) в режиме веносинографии.

### Контактная информация:

Кузнецова Полина Игоревна – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «НЦН»; тел.: 8(495)490-24-05; 8(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com

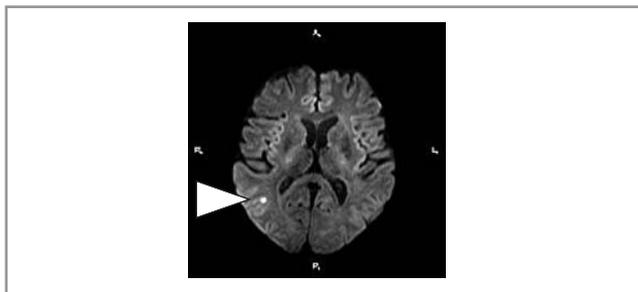


Рис. 2. МРТ головного мозга. Острый очаг в коре правого полушария большого мозга.

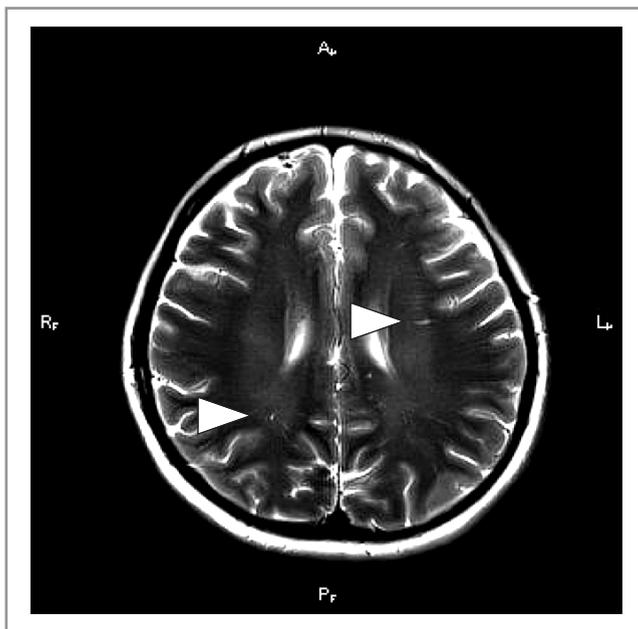


Рис. 3. МРТ головного мозга. Расширение периваскулярных пространств.

Таблица 1. Изменения вещества головного мозга при МПЗ (по данным МРТ)

МПЗ, %	Очаговые изменения	Отсутствие очаговых изменений
ИП	68	32
ЭТ	46,8	53,2
ПМФ	40,9	59,1

Всем пациентам проведено исследование следующих лабораторных показателей: клинический и биохимический анализ крови, гемореологические параметры – агрегация тромбоцитов [под влиянием индукторов – адреналина (АТ-Адр) и аденозиндифосфата (АТ-АДФ)], агрегация эритроцитов (деформируемость, формирование трехмерных агрегатов), коагулограмма (фибриноген, протромбиновое время, фибринолитическая активность, индекс фибринолиза, антитромбин III, фактор Виллебранда). Исследование коагулологических показателей проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 и ACL Elit Pro, Instrumentation Laboratory (США). Агрегация тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре Viola Ltd (Россия). Реологические параметры эритроцитов определяли с использованием лазерного агрегометра LORRCA (Нидерланды).

## Результаты

У 104 больных с МПЗ, которым была проведена МРТ, в 56% случаев обнаружены поражения вещества головного мозга, а у 44% пациентов их не было. При более подробном рассмотрении пациентов с нейровизуализационными изменениями показано, что у 20% больных имелись постинфарктные очаги ( $n=21$ ), а в 36% ( $n=37$ ) выявлялось поражение головного мозга сосудистого генеза. Детальный анализ данных 7 пациентов с постинфарктными изменениями вещества головного мозга (полушарные инфаркты) выявил в неврологическом статусе различную степень представленности двигательных (гемипарез, либо снижение мышечной силы в руке и/или ноге), чувствительных (в основном гемигиперестезия) и вестибулярных расстройств (рис. 1, а, б).

Перенесли инфаркты корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения 14 пациентов (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии; рис. 2). Неврологическая симптоматика в основном проявлялась вестибулярными расстройствами разной степени выраженности. При этом у 7 пациентов клиника острого нарушения мозгового кровообращения была маскирована основным МПЗ. Так, симптомы головокружения, тошноты, общего недомогания воспринимались пациентами как побочные эффекты, связанные с приемом циторедуктивной терапии, а часть пациентов расценили это как общее ухудшение основного заболевания.

В 37 (36%) случаях выявлялись очаговые изменения «сосудистого» генеза по типу церебральной микроангиопатии, в том числе расширение периваскулярных пространств, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии. Поражения вещества мозга встречались в субкортикальных отделах, преимущественно лобных и теменных долей – так называемые немые очаги, т.е. никак не проявившиеся клинически и, по сути, явившиеся находкой при настоящем исследовании (рис. 3).

Для анализа состояния белого вещества головного мозга использована модифицированная шкала Fazekas, по данным которой наличие лейкоареоза в глубоких отделах головного мозга не выявлено [8].

Дальнейшим этапом научного поиска явилось выяснение возможной зависимости измененного вещества мозга и типа основного МПЗ. Установлено, что очаговые изменения локализовались преимущественно в субкортикальной области в 80%, независимо от нозологического варианта МПЗ. При этом очаговые изменения сосудистого генеза были более характерны для ИП ( $p<0,05$ ; табл. 1).

Очаги сосудистого генеза достоверно ассоциировались с возрастом пациентов: медиана возраста пациентов, у которых выявлены изменения при МРТ, составила 51 год [42,5; 55], в то время как пациенты без очаговых изменений головного мозга по данным МРТ были значимо моложе (медиана возраста – 36 лет [29,5; 50,5];  $p=0,000029$ ). Статистически значимых различий по полу не выявлено (рис. 4).

При обследовании также оценивалась степень расширения ликворных пространств головного мозга, по результатам которых получены следующие данные: в группе исследования в 95% случаев расширения ликворных пространств отмечено не было, исключение составили пациенты, перенесшие обширные инфаркты с компенсаторным увеличением желудочковых пространств на стороне очага поражения.

По состоянию магистральных артерий головы, сосудов основания мозга и виллизиева круга получены следующие показатели: в 14,4% ( $n=15$ ) случаев пациенты имели асимметрию кровотока по позвоночным артериям (в результате гипоплазии), в одном случае выявлялась асимметричный кровоток

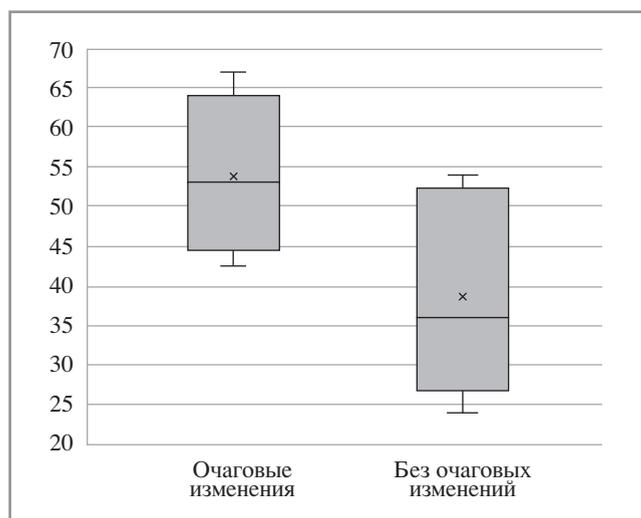


Рис. 4. Зависимость очаговых изменений от возраста пациентов в группе исследования.



Рис. 5, а. МРТ головного мозга. Тромбоз правого поперечного и сигмовидного синусов.

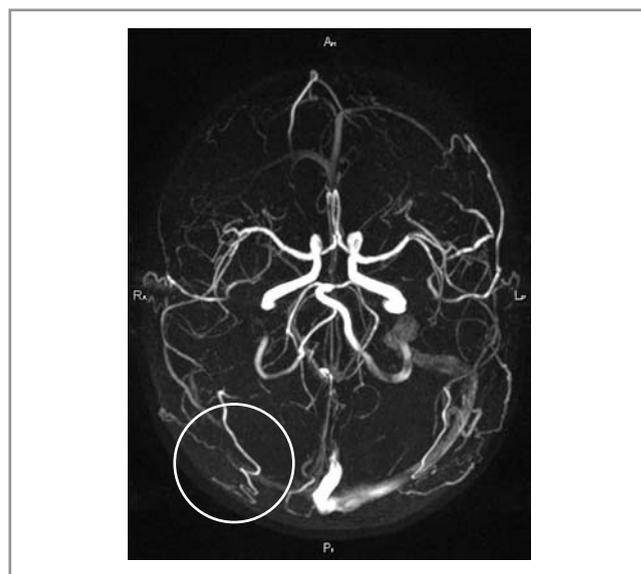


Рис. 5, б. МР-веносинография. Отсутствие кровотока в правом поперечном и сигмовидном синусах.

по внутренним сонным артериям, у одного пациента выявлялась асимметрия передних мозговых артерий, у одного пациента была асимметрия задних мозговых артерий. У 3 пациентов выявлена задняя трифуркация. Окклюзия одной из внутренних сонных артерий выявлялась в 3 наблюдениях, в 1 случае – окклюзия одной из позвоночных артерий. Артериовенозных мальформаций, аневризм не выявлено.

По результатам веносинографии: в 23% ( $n=24$ ) случаев отмечалась асимметрия кровотока по поперечным и сигмовидным синусам, в 4 случаях – аплазия одного из поперечных синусов. Тромбозы венозных синусов развились у 5 пациентов: в 7% ( $n=3$ ) случаев у пациентов с ИП, в 5% ( $n=2$ ) – у пациентов с ЭТ (рис. 5, а, б).

Учитывая важную роль гемореологической и гемостазиологической составляющей в генезе ЦВП, рассмотрены показатели крови в зависимости от наличия очаговых изменений головного мозга. При сравнительном анализе пациентов с и без очагов установлено, что гемоглобина и количество тромбоцитов было выше у пациентов с очаговыми изменениями (см. табл. 1, 2;  $p=0,0003$  и  $p=0,006$  соответственно). В исследовании не отмечено значимого влияния лейкоцитоза, увеличения агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ и адреналина, концентрации антитромбина III и фактора Виллебранда на развитие очаговых изменений.

Обнаружена значимая зависимость снижения показателей деформируемости эритроцитов ( $p=0,007$ ) и наличия очагов сосудистого генеза ( $p=0,009$ ). По данным коагулологических исследований повышение концентрации фибриногена, гематокрита, а также уменьшение содержания протромбинового времени, фибринолитической активности и индекса фибринолиза достоверно ассоциированы с очаговыми изменениями головного мозга сосудистого генеза.

Анализ упомянутых показателей крови в зависимости от формы МПЗ (с наличием и без очаговых изменений головного мозга) не продемонстрировал значимых изменений внутри каждой из нозологических форм (ЭТ, ИП и ПМФ; см. табл. 2).

## Обсуждение

Концепция гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения предусматривает чрезвычайно широкое разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов их возникновения и развития. Многолетними исследованиями и наблюдениями подтверждена важная и облигатная гемореологическая и гемостазиологическая составляющая в генезе всех подтипов инсультов. Вместе с тем недостаточно изучен и освещен вопрос возможных ишемических повреждений вещества головного мозга при одной из распространенных патологий крови – МПЗ. Учитывая нередко молодой возраст дебюта последних, а также возможность их идентификации при развитии цереброваскулярного эпизода (транзиторная ишемическая атака, инсульт), нами поставлена цель – изучить состояние вещества головного мозга при Rh-негативных МПЗ на предмет выявления ЦВП.

В ходе проведенного комплексного неврологического и инструментально-лабораторного обследования (гемореологического и гемостазиологического, МРТ головного мозга, МР-ангиография, МР-веносинография) пациентов с МПЗ обнаружены данные, которые заслуживают внимание как неврологов, так и гематологов. Так, впервые показана высокая частота встречаемости очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза (у 56% пациентов). Учитывая, что данная патология не ассоциировалась с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (артериальная

Таблица 2. Показатели крови пациентов в зависимости от изменений в веществе мозга (по данным МРТ)

Показатель, медиана [межквартильный интервал]	Пациенты		N	p
	с изменениями (n=58)	без изменений (n=46)		
Гемоглобин, г/л	144,5 [136,5; 159]	134 [120,5; 145]	120–140	0,005*
Гематокрит, %	43 [39; 46,5]	39,5 [36; 44]	36–46	0,019*
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	678 [527; 845]	455,5 [447; 619,5]	180–320	0,006*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	5,0 [4,5; 7,6]	4,7 [4,1; 5,3]	3,5–4,5	0,08
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,0 [5,85; 8,45]	7,3 [5,8; 9,3]	4,5–9,0	0,61
СОЭ, мм/ч	5 [4; 10]	6 [3; 11,5]	5–10	0,98
АТ-Адр, %	21 [11,5; 41]	20,5 [13,5; 35]	40–46	0,98
АТ-АДФ, %	29,5 [14,5; 43]	26,5 [17; 35]	37–43	0,39
Деформируемость эритроцитов	0,46 [0,43; 0,49]	0,49 [0,45; 0,52]	0,52–0,55	0,007*
Формирование 3-мерных агрегатов, с	25,5 [17,2; 42,3]	18,8 [12,9; 29,9]	18–50	0,009*
Фибриноген, г/л	3,36 [2,88; 3,7]	2,89 [2,56; 3,46]	3,2–4,0	0,017*
Протромбиновое время, с	11,6 [11; 12,3]	12,2 [11,4; 13,6]	11–16	0,026*
Фибринолитическая активность, %	16 [14; 17]	17 [15; 18]	14–18	0,05*
Индекс фибринолиза	0,8 [0,6; 0,9]	0,9 [0,8; 1,1]	0,8–1,0	0,012*
Антитромбин III, %	100 [91; 118]	106 [89; 113]	71–115	0,18
Фактор Виллебранда, %	112 [87; 126]	110 [92,5; 129,5]	100–120	0,18

\*Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Примечание. Разница между группами пациентов с наличием и без изменений мозга со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

гипертония, атеросклероз), можно предположить иной механизм развития подобных изменений. В настоящем исследовании продемонстрировано, что чаще очаговые изменения в головном мозге (по данным нейровизуализации) ассоциированы с ИП. Известно, что при данной патологии существенно нарушаются морфофункциональные свойства клеток крови (в частности, показатели деформируемости эритроцитов), что вместе с ухудшением микроциркуляции может приводить к развитию «сосудистого» поражения головного мозга [9–11].

Изучение МР-томографических исследований выявило, что характерными отличиями поражения головного мозга у пациентов с МПЗ являлись преимущественно субкортикальная локализация очагов, расширение периваскулярных пространств, полное отсутствие лейкоареоза (гиперинтенсивности белого вещества) и расширения ликворных пространств. Интересным представляется значительная распространенность расширения периваскулярных пространств по данным МРТ, что, как было показано ранее, часто ассоциируется с церебральной микроангиопатией, вместе с тем в обследованной группе не наблюдались факторы риска – в частности, артериальная гипертония, которая является одной из важнейших причин сосудистой патологии головного мозга [12, 13].

У пациентов с ЦВП, не ассоциированной с МПЗ (по данным литературы), очаговые изменения, напротив, локализованы в глубоких отделах головного мозга и чаще сочетаются с расширением ликворных пространств и лейкоареозом – все это объясняется гипертоническим и атеросклеротическим, т.е. «классическим» сосудистым анамнезом пациентов [14].

В ходе исследования параметров крови и связи их с развитием изменений головного мозга выявлены определенные закономерности и корреляции. Характерными являются специфические изменения в клиническом анализе крови, отражающие течение основного, гематологического заболевания. Так, у обследованных пациентов с очаговыми изменениями сосудистого генеза достоверно повышенным оказалось количество гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, в том числе этим объясняется преобладание подобной нейровизуализационной картины у пациентов с ИП [15, 16].

Исследование микрореологических параметров эритроцитов продемонстрировало, что, несмотря на снижение их деформируемости (вносящее существенный вклад в патологию микроциркуляторного русла, ассоциированную с развитием очаговых изменений вещества головного мозга), время формирования трехмерных агрегатов увеличено по сравнению с пациентами без изменений на МРТ. Данное наблюдение может предполагать наличие у этой группы пациентов частичной адаптации гемореологических нарушений.

Коагулологическое исследование обнаружило ассоциацию развития очаговых изменений вещества мозга с увеличением концентрации фибриногена и гематокрита, что лежит в русле традиционных представлений и патологии гемореологии и гемостаза. Также необходимо отметить, что появление очаговых изменений связано в том числе со снижением активности фибринолитической системы.

## Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало существенную частоту встречаемости (больше половины) у пациентов с Rh-негативными МПЗ очаговых изменений в веществе головного мозга по данным нейровизуализации (как острых инфарктов мозга, так и хронических).

Особенности ангионеврологической картины у больных с МПЗ заключаются в том, что некоторые очаги поражения мозга не выявляются клинически и протекают асимптомно либо под маской основного гематологического заболевания. Данные изменения мозга могут являться морфологическими субстратами, способствующими снижению когнитивного статуса, изменению качества жизни и социальной дезадаптации пациентов. Эта проблема требует мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и терапии. Настоящее исследование подчеркивает необходимость дополнительного исследования вещества головного мозга у пациентов с Rh-негативными МПЗ для выявления ЦВП и подбора адекватной, в том числе профилактической, терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. (3-е издание). – М.: МЕДпресс-информ, 2018: 360 с. [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MY. Stroke: modern technologies of diagnostics and treatment. (3-d edition). Moscow: MEDpress-inform, 2018: 360 p. (In Russ.)].
2. Lim HY, Ng C, Rigano J, Nandurkar H, Ho P. Utility of global coagulation assays in myeloproliferative neoplasm: thromboelastography, thrombin generation and overall haemostatic potential. *Blood*. 2017;130:4198.
3. Меликян А.Л., Суханова Г.А., Суборцева И.Н. Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2013;3:63 [Melikyan AL, Sukhanova GA, Subortseva IN. Thrombohemorrhagic complications and its treatment in patients with essential thrombocytopenia. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2013;3:63 (In Russ.)].
4. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Константинова Т.С., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шагохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31-56 [Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, Zaritskii AU, Afanasev BV, Shuvaev VA, Gricev SV, Martynkevich IS, Afanasev BV, Morozova EV, Bajkov VV, Golenkov AK, Ivanova VL, Kaplanov KD, Konstantinova TS, Pospelova TI, Ageeva TA, Shatohin YU, Savchenko VG. Clinical recommendations for the diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocytopenia, primary myelofibrosis). *Gematologia and transfuziologiya*. 2014;59(4):31-56 (In Russ.)].
5. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, James W. Vardiman. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
6. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocytopenia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66. doi: 10.4065/81.2.159
7. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(2):41-5 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Lagoda OV, Shabalina AA, Subortseva IN, Melikyan AL. Myeloproliferative disorders and ischemic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2014;8(2):41-5 (In Russ.)].
8. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32:1318-22. doi: 10.1161/01.STR.32.6.1318
9. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1-S1):72 [Subortseva IN, Melikyan AL, Kovrigina AM, Sudarikov AB. Latent polycythemia vera. *Gematologia and transfuziologiya*. 2016; 61(1-S1):72 (In Russ.)].
10. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Raskurazhev AA, Lagoda OV, Subortseva IN, Melikyan AL. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6(3):66-70. <https://doi.org/10.1159/000448597>
11. Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H, Hersby D, Bak M, Tetu J, Girardon F, Andréasson B. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Intern Med*. 2015 Jun;26(5):344-7. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.009. Epub 2015 Apr 8.
12. Hurford R, Charidimou A, Fox Z, Cipolotti L, Jager R, Werring DJ. MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;85(5):522-5.
13. Добрынина Л.А., Шамптиева К.В., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Гнедовская Е.В., Бердалин А.Б. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(1):36-46 [Dobrynina LA, Shamtyeva KV, Kremneva EI, Kalashnikova LA, Krotenkova MV, Gnedovskaya EV, Berdalín AB. Diurnal blood pressure profile and microstructural changes in the brain substance in patients with cerebral microangiopathy and arterial hypertension. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(1):36-46 (In Russ.)].
14. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997 [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Cerebral pathology in the setting of cerebral atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Medicina, 1997 (In Russ.)].
15. Falanga A, Marchetti M, Barbui T, Smith CW. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocytopenia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol*. 2005;42(4):239-47.
16. Fan H, Hao X, Yang S, Li Y, Qin W, Yang L, Yuan J, Hu W. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease in young adults with first-ever stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13311. doi: 10.1097/MD.00000000000013311

Поступила 31.03.2019