

# Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях

М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Шабалина, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** У пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) гемореологические нарушения ведут к развитию и/или прогрессированию цереброваскулярной патологии. Проведение адекватной профилактики тромботических осложнений снижает риск развития сосудистых заболеваний головного мозга.

**Цель исследования.** Оценка влияния дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на показатели агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также морфофункциональные свойства эритроцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) на фоне МПЗ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 40 пациентов с различными формами ЦВЗ на фоне Rh-негативных МПЗ: у 20 пациентов в группе исследования в качестве профилактики цереброваскулярных тромботических осложнений был назначен дипиридамола, 20 пациентов принимали препараты АСК. Средний возраст обследованных больных составил 44,6 лет [35; 58,5]. Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованиями проводились: нейровизуализационное исследование вещества головного мозга; анализ коагулограммы; исследование агрегационных характеристик тромбоцитов, реологических характеристик эритроцитов.

**Результаты.** За период наблюдения (медиана – 6,3 мес) ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования цереброваскулярной патологии в виде развития острых нарушений мозгового кровообращения. По данным агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих АСК и дипиридамола, не выявлено. Также продемонстрирован сопоставимый эффект от приема АСК и дипиридамола на функциональные свойства эритроцитов.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования терапевтический эффект дипиридамола в отношении ЦВЗ представляется сопоставимым с таковым у АСК, что позволяет рекомендовать включение дипиридамола в алгоритм ведения пациентов с Rh-негативными МПЗ при сопутствующих ограничениях к приему других антиагрегантных препаратов.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, миелопролиферативные заболевания, дипиридамола, ацетилсалициловая кислота, функция эндотелия, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость эритроцитов.

**Для цитирования:** Танащян М.М., Кузнецова П.И., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 23–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.3

## Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders

Marine M. Tanashyan, Polina I. Kuznetsova, Alla A. Shabalina, Anton A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Hemorheological abnormalities in patients with Ph-negative myeloproliferative disorders (MPD) may lead to the development and/or progression of cerebrovascular pathology. Adequate preventive therapy in such cases lowers the risk of cerebral thrombotic complications.

**Objective.** Evaluation of the effect of dipyridamole and acetylsalicylic acid (ASA) on platelet and erythrocyte aggregation, as well as morphofunctional properties of erythrocytes in patients with cerebrovascular disease (CVD) on the background of MPD.

**Materials and methods.** The study comprised 40 patients with various forms of CVD and Ph-negative MPD: 20 patients received dipyridamole, 20 – ASA for prevention of cerebral thrombotic complications. Mean study age was 44.6 years [35; 58.5]. A thorough clinical and neurological examination was performed, as well as neuroimaging studies, coagulation tests, analysis of platelet aggregation and rheological properties of erythrocytes.

**Results.** Within the observation period (median – 6.3 months) no acute cerebrovascular events in both groups were observed. Platelet aggregation (induced by ADP or adrenaline) was similar in both groups. Dipyridamole and ASA were also similar in their effect on functional properties of erythrocytes.

**Conclusion.** Our findings suggest that the therapeutic effect of dipyridamole concerning CVD is similar to that of ASA. Dipyridamole can be recommended for use in patients with Ph-negative MPD if other antiplatelet agents are contraindicated.

**Keywords:** cerebrovascular pathology, myeloproliferative disorders, dipyridamole, acetylsalicylic acid, endothelial function, platelet and erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability.

**For citation:** Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Raskurazhev A.A. [Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(3): 23–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.3

**Введение**

Тромбоз и его последствия по-прежнему остаются одной из актуальных и трудно решаемых задач в современном здравоохранении. Тромбообразование в системе магистральных сосудов головы, а также на уровне микроциркуляторного русла играет ключевую роль в патогенезе развития и прогрессирования острых и хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Одна из причин изменений реологических свойств крови и формирования протромбогенного потенциала – миелолипролиферативные заболевания (МПЗ). Это патология крови – клональное заболевание, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки и сопровождаются изменением показателей периферической крови. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. к МПЗ относят несколько нозологических форм. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер – филадельфийская хромосома (Ph) –

и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные) [1]. Классическими распространенными Ph-негативными МПЗ являются истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) [2].

К редким формам Ph-негативных МПЗ относятся «хроническое миелолипролиферативное заболевание – неклассифицируемое» (ХМПЗн), хронический эозинофильный лейкоз, болезнь тучных клеток (мастоцитоз), хронический нейтрофильный лейкоцитоз. Данная работа посвящена изучению ИП, ЭТ и ПМФ как наиболее распространенных типов МПЗ, связанных с высоким риском тромботических осложнений [3] (рис. 1).

Основные причины смертности среди пациентов с МПЗ – это артериальные и венозные тромбозы различной локализации, трансформация в миелофиброз или острый миелоидный лейкоз [4].

В структуре патогенеза тромбообразования при МПЗ большое значение имеют такие факторы риска, как возраст,

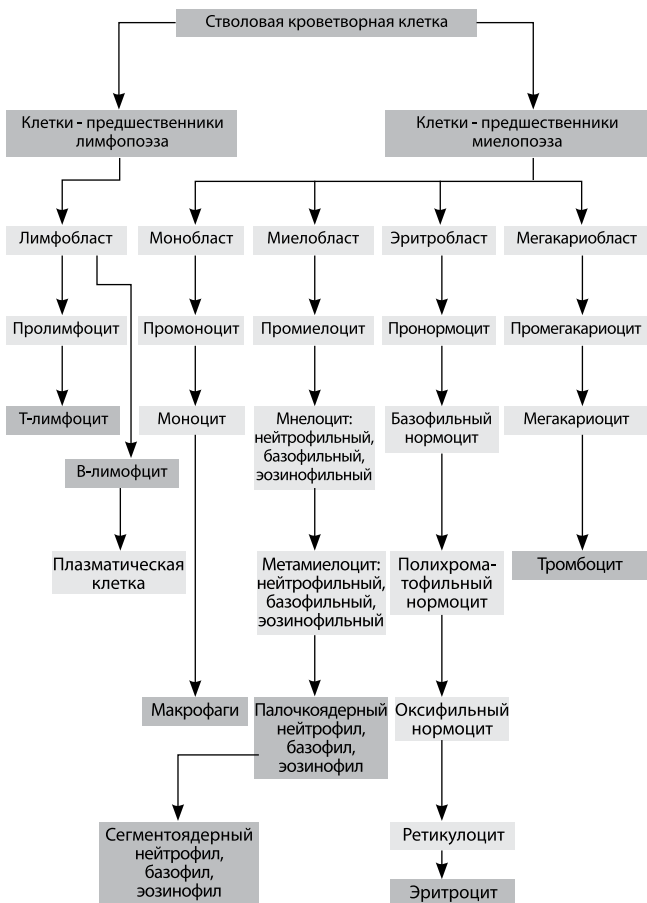


Рис. 1. Схема гемопоэза

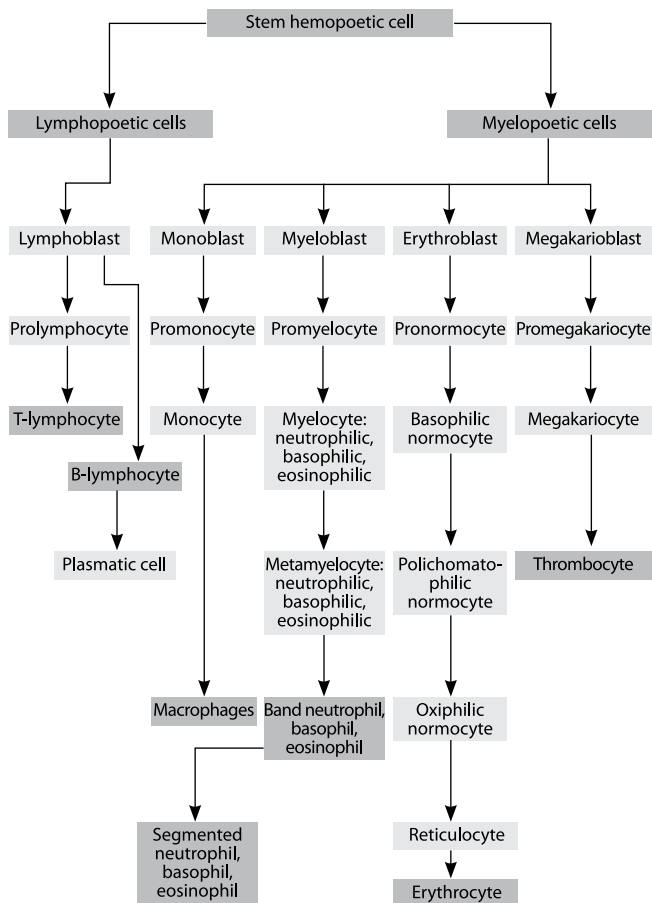


Fig. 1. Hemopoiesis diagram

тромбозы в анамнезе, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, гепатоспленомегалия, наличие которых существенно увеличивает риск тромбозов в течение болезни [5]. Отклонения в гемограмме при МПЗ заключаются не только в изменении количества форменных элементов крови в результате продукции патологического клона, но и в изменении их качества. Особенностью протромботического состояния крови является экспрессия прокоагулянтных и протеолитических ферментов крови, секреция воспалительных цитокинов и молекул адгезии. Наряду с морфологическими и функциональными изменениями клеток крови также изменяется эндотелий, повреждаемый провоспалительными цитокинами [6, 7].

Говоря о прокоагулянтном состоянии крови, необходимо упомянуть о лейкоцитах, в частности, нейтрофилах, которые фенотипически изменены в результате общих функциональных отклонений на фоне МПЗ. Нейтрофилы играют одну из ключевых ролей в воспалительной реакции и активации коагуляционного каскада крови [8]: высвобождение протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), экспрессия CD11 на их поверхности активируют тромбоциты, переводя их в активное состояние, а в дальнейшем происходит адгезия лейкоцитов с тромбоцитами и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегата [9]. По последним данным, прием антиагрегантов (АСК, дипиридамола) может ингибировать взаимодействие между лейкоцитами, нейтрофилами и тромбоцитами [10]. В настоящий момент продолжаются исследования влияния мутации V617F в гене *JAK2* на прогноз в отношении развития тромбозов [11].

Пациентам с низким уровнем риска возникновения тромботических осложнений рекомендовано проводить гемоксфузию и прием антиагрегантов, для пациентов с высоким риском рекомендовано назначение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, интерфероны). Для эффективной тактики ведения пациентов основной задачей является отнесение пациента в ту или иную группу риска тромботических осложнений, так как порой это единственное клинически значимое проявление МПЗ.

Известно, что наряду с тромботическими осложнениями миелопролиферации при развитии экстремально высокого уровня тромбоцитов (более  $1200-1500 \times 10^9/\text{л}$ ) возрастает риск развития геморрагических осложнений в 10 раз. Это в основном самопроизвольно появляющиеся экхимозы на коже, носовые кровотечения, меноррагия, кровоточивость десен, но в особенности – желудочно-кишечные кровотечения [12]. Подобная ситуация существенно ограничивает применение АСК у данной категории больных, поскольку известны побочные действия, ассоциированные с увеличением риска такого рода геморрагических осложнений [13]. В связи с этим возникает необходимость поиска других препаратов или комбинаций, обеспечивающих надежную защиту от тромбообразования и профилактики острой и хронической цереброваскулярной патологии [14]. Одним из таких препаратов, зарекомендовавших себя в качестве антитромбоцитарного агента, является дипиридамола, механизм действия которого заключается в ингибировании фосфодиэстеразы тромбоцитов, а также потенциации антитромбоцитарного действия простаглицлина [15]. Следует обратить внимание на клинические исследования, посвященные эффективности дипиридамола в профилактике цереброваскулярных событий. Согласно метаанализу [16] относительный риск ишемического инсульта был сни-

жен у пациентов на монотерапии дипиридамолом на 18% (по сравнению с плацебо), а у пациентов на комбинированной терапии препаратами АСК и дипиридамола – на 22% (по сравнению с монотерапией АСК).

Ранее нами было подтверждено антиагрегантное действие различных дозировок дипиридамола (75 мг/сут и 225 мг/сут) у пациентов с хроническими ЦВЗ, а также продемонстрировано благоприятное действие препарата на основные клинические проявления этих заболеваний [17]. Вместе с тем использование этого антиагрегантного препарата у пациентов с цереброваскулярной патологией, развившейся на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, не описано. В связи с этим **целью работы** явилась оценка влияния дипиридамола и АСК на показатели агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также морфофункциональные свойства эритроцитов у подобной когорты больных.

## Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациентов с различными формами ЦВЗ (как начальными проявлениями без видимых изменений мозга, так и со стойкой неврологической симптоматикой, сопровождавшейся очаговым поражением вещества мозга) на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (диагноз МПЗ был установлен согласно критериям ВОЗ 2008 г. и верифицирован в Гематологическом научном центре): у 20 пациентов в группе исследования в качестве профилактики цереброваскулярных тромботических осложнений был назначен дипиридамола 225 мг/сут, 20 пациентов принимали АСК 100 мг/сут. Соотношение мужчин и женщин 1:3. Средний возраст обследованных больных составил 44,6 лет [35; 58,5] (от 20 до 58). Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием проводились: нейровизуализационное исследование (магнитно-резонансная томография – МРТ) вещества головного мозга; анализ коагулограммы; исследование агрегационных характеристик тромбоцитов (определялась с индукторами АДФ [АТ-АДФ] и адреналин [АТ-Адр]); исследование реологических характеристик эритроцитов: скорость полной дезагрегации ( $\gamma$ -dis) и деформируемость эритроцитов (DI<sub>max</sub>), амплитуда агрегации (размер агрегатов), время образования монетных столбиков (Tf), время образования трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации эритроцитов (AI). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано информированное согласие. Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). В работе использовались следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна-Уитни, описательная статистика (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

## Результаты

Все пациенты в группе исследования принимали соответствующий антиагрегантный препарат в течение по крайней мере 6 мес (медиана составила 6,3 мес [5,4; 7,5]). За этот период наблюдения ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования цереброваскулярной патологии в виде развития острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время на фоне антитромбоцитарной терапии была отмечена отчетливая положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности цефалгического синдрома (как одного из основных неврологических проявлений ЦВЗ).

**Таблица 1. Агрегация тромбоцитов в группе пациентов, принимавших дипиридамола или АСК**

Агрегация тромбоцитов	Дипиридамола (n=20)	АСК (n=20)	p
Под влиянием адреналина (%)	31 [14; 36]	18 [11; 35]	<b>0,27</b>
Под влиянием АДФ (%)	29 [27; 34]	26 [15; 42]	<b>0,35</b>

**Table 1. Platelet aggregation in patients receiving dipyridamole or acetylsalicylic acid**

Platelet aggregation	Dipyridamole (n=20)	ASA (n=20)	p
Adrenaline-induced (%)	31 [14; 36]	18 [11; 35]	<b>0,27</b>
ADP-induced (%)	29 [27; 34]	26 [15; 42]	<b>0,35</b>

**Таблица 2. Показатели деформируемости эритроцитов в группе пациентов, принимавших дипиридамола или АСК**

Показатель	Дипиридамола	АСК	p	Норма
Деформируемость эритроцитов, индекс	0,45 [0,44; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	<b>0,03</b>	0,52–0,55
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	9,5 [7,5; 11,4]	9,34 [7,5; 11,3]	0,8	7–10
Время образования монетных столбиков (Tf), сек.	3,65 [2,4; 7,1]	0,7	2,5–7	
Время образования трехмерных агрегатов (Ts), сек.	26,7 [11,1; 34,8]	21,5 [16,7; 33,4]	0,7	18–50
Индекс агрегации (Ai)	40,1 [23,7; 70,1]	51,1 [37,6; 60,9]	0,69	–
Прочность агрегатов, сек	100 [80; 180]	100 [100; 142,5]	0,61	79–110

**Table 2. Erythrocyte deformability parameters in patients receiving either dipyridamole or ASA**

Parameter	Dipyridamole	ASA	p	Reference values
Erythrocyte deformity index	0,45 [0,44; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	<b>0,03</b>	0,52–0,55
Aggregation amplitude	9,5 [7,5; 11,4]	9,34 [7,5; 11,3]	0,8	7–10
Time of rouleaux formation (Tf), sec.	3,65 [2,4; 7,1]	0,7	2,5–7	
Time of 3d aggregates formation (Ts), sec.	26,7 [11,1; 34,8]	21,5 [16,7; 33,4]	0,7	18–50
Aggregation index (Ai)	40,1 [23,7; 70,1]	51,1 [37,6; 60,9]	0,69	–
Aggregates durability, sec.	100 [80; 180]	100 [100; 142,5]	0,61	79–110

Динамика клинических проявлений сопровождалась изменениями лабораторных показателей. Так, по данным агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих АСК и дипиридамола, не выявлено. В группе дипиридамола медиана значения агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина составила 31% [14; 36], под влиянием АДФ – 29% [27; 34]. В группе пациентов, принимающих АСК, медиана значения агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина составила 18% [11; 35], под влиянием АДФ – 26% [15; 42]. Статистически достоверной разницы снижения агрегационных свойств тромбоцитов в обеих группах получено не было (p=0,27 и p=0,35 соответственно) (табл. 1). Указанное наблюдение свидетельствует об адекватности и сопоставимости антиагрегантного эффекта на фоне приема как АСК, так и дипиридамола.

Оценка морфофункциональных свойств эритроцитов продемонстрировала в большинстве случаев сопоставимые между группами изменения (табл. 2). Амплитуда агрегации, не выходя за пределы референтных значений, практически не отличалась в группе пациентов, принимавших дипиридамола, по сравнению с АСК (9,5 [7,5; 11,4] и 9,34 [7,5; 11,3] соответственно). Отмечалась тенденция к удлинению как времени образования трехмерных агрегатов, так и времени образования монетных столбиков в группе дипиридамола, по сравнению с пациентами, принимавшими АСК (4,9 с [1,3; 6,4], 26,7 с [11,1; 34,8] и 3 с [2,4; 7,1], 21,5 с [16,7; 33,4] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости. Индекс деформируемости эритроцитов оказался снижен по сравнению с референтными значениями в обеих группах, причем у пациентов, принимавших дипиридамола, в большей степени, чем в группе АСК (p=0,03).

Различия в показателях коагулограммы между группами пациентов, принимающих дипиридамола и АСК, получены не были.

### Обсуждение

Основное осложнение миелолипролиферативных заболеваний – артериальные и венозные тромбозы, что определяет клинику и тяжесть течения основного заболевания. Исследования в области профилактики тромбоцистических осложнений актуальны еще и потому, что данная группа пациентов – это молодое, трудоспособное население страны, что также затрагивает и экономические аспекты данной проблематики. Многие пациенты с МПЗ «асимптомны» и выявляемые у них изменения в клиническом анализе крови – зачастую находка при профилактических осмотрах, а «симптомные» пациенты, по данным различных авторов, дебютируют в 40% случаев с различного рода тромбозов артериальной и венозной сети в самых разных локализациях. Тромбоз магистральных артерий головы приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (чаще к ТИА), тромбозы коронарных артерий ведут к развитию инфаркта миокарда, тромбоз периферических артерий любой локализации ведет к соответствующей клинической картине [18].

Вторая категория – это венозные тромбозы, включающие в себя тромбозы глубоких вен голени, тромбозомболию легочной артерии и тромбозы церебральных венозных синусов, а также тромбозы портальной системы и селезеночных вен [19]. Третья и самая часто встречающаяся группа – это

нарушения в системе микроциркуляторного русла. Протромбогенное состояние эндотелия в сочетании с функционально измененными и активированными тромбоцитами, высоким гематокритом, повышенной вязкостью крови приводит к формированию тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов и тромбозу мелких сосудов. Возникающая при этом диффузная ишемия тканей клинически проявляется мигреноподобными головными болями, зрительными нарушениями (транзиторная монокулярная слепота, снижение остроты зрения, скотомы), болью в груди, эритромелалгией, астеническими жалобами, головокружением, парестезиями [20]. Наличие миелопролиферативного заболевания у лиц женского пола сопровождается повышением риска (до 36%) самопроизвольного прерывания беременности в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока по сравнению с 15% в популяции [21]. Такая распространенность тромботических осложнений обуславливает чрезвычайную актуальность антитромботической терапии на ранних этапах постановки диагноза МПЗ. Поиск рациональной антитромботической терапии связан не только с достижением баланса «минимальная доза – максимальный эффект», но и снижением риска побочных эффектов.

Как уже было сказано выше, пациенты с миелопролиферативными заболеваниями зачастую имеют парадоксальный риск кровотечений, особенно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), такая ситуация существенно ограничивает прием аспирина. По результатам проведенного нами исследования, антитромботический эффект дипиридамола сопоставим с АСК. Надежное ингибирование агрегации тромбоцитов сопоставимо как в группе, принимавшей АСК, так и в группе, принимавшей дипиридамола. Показано, что процент агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ был существенно ниже референтных

значений в обеих группах, что говорит об эффективности проводимой терапии. Вместе с тем необходимо отметить весомое отличие дипиридамола от АСК – это отсутствие пагубного влияния на слизистую желудка, что существенно облегчает поиск и выбор препарата, способного адекватно предотвращать тромботические осложнения, не опасаясь развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Известно, что одним из важных компонентов патогенеза тромбообразования при МПЗ являются изменения реологических характеристик эритроцитов. Так, выраженное снижение деформируемости эритроцитов и увеличение прочности агрегатов ведет к тромбообразованию на уровне микроциркуляторного русла и развитию изменений в сосудистом русле по типу гемореологической микроокклюзии [22]. Указанные нарушения проявляются особенностями течения заболевания у пациентов с МПЗ и нередко реализуются в цереброваскулярную патологию. Описанные ранее гемореологические эффекты дипиридамола у больных с хроническими ЦВЗ (антиагрегантное действие, увеличение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки) [23] позволили предположить расширение их действия у пациентов с МПЗ.

По результатам проведенного исследования терапевтический эффект дипиридамола в отношении ЦВЗ представляется сопоставимым с таковым у АСК, что позволяет рекомендовать включение дипиридамола в алгоритм ведения пациентов с Rh-негативными МПЗ при сопутствующих ограничениях к приему других антиагрегантных препаратов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T. et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac Journal Cancer Prev.* 2015; 16(12): 5013–8. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013. PMID: 26163633.
2. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer.* 2009; 115(9): 3842–3847 DOI: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.
3. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(33): 8520–30. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.9316. PMID: 16293880.
4. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Bellosillo B. et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006; 108(11): 3598. DOI: 10.1038/sj.leu.2404693. PMID: 17519959.
5. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D., et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal Hematol Oncology.* 2016; 9: 18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
6. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006; 91(2): 169–175. PMID: 16461300.
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol.* 2007; 35(5): 702–711. PMID: 17577920.
8. Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol.* 2005; 42(4): 239–247. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.023.
9. Marchetti M., Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36(3–4): 148–159. DOI: 10.1159/000175153. PMID: 19176988.

## References

1. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T. et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac Journal Cancer Prev.* 2015; 16(12): 5013–8. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013. PMID: 26163633.
2. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer.* 2009; 115(9): 3842–3847 DOI: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.
3. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(33): 8520–30. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.9316. PMID: 16293880.
4. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Bellosillo B. et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006; 108(11): 3598. DOI: 10.1038/sj.leu.2404693. PMID: 17519959.
5. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D., et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal Hematol Oncology.* 2016; 9: 18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
6. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006; 91(2): 169–175. PMID: 16461300.
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol.* 2007; 35(5): 702–711. PMID: 17577920.
8. Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol.* 2005; 42(4): 239–247. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.023.
9. Marchetti M., Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36(3–4): 148–159. DOI: 10.1159/000175153. PMID: 19176988.

10. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005; 33(5): 523–530. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.01.015. PMID: 15850829.
11. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009; 94(5): 733–737. DOI: 10.3324/haematol.13869. PMID: 19336736.
12. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012; 120(7): 1409–1411. DOI: 10.1182/blood-2012-04-424911.
13. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1183>.
14. Tanashyan M., Kuznetsova P., Shabalina A. et al. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovascular diseases extra.* 2016; 6(3): 66–70. DOI: 10.1159/000448597. PMID: 27598581.
15. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. PMID: 18174451.
16. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Bousser M.G. et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005; 36(1): 162–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000149621.95215.ea.
17. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамо́л в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни.* 2012; 3: 27–30.
18. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology.* 1993; 43: 1107–10. PMID: 8170552.
19. Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. Should a platelet limit of 600x10<sup>9</sup>/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br Journal Haematology.* 1998; 100: 15–23. PMID: 9450785.
20. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets.* 2006; 17: 528–44. DOI: 10.1080/09537100600758677. PMID: 17127481.
21. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br Journal Haematology.* 2005; 129: 293–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x. PMID: 15842653.
22. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014; 8(2): 41–45.
23. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни.* 2005; 3: 8–11.
10. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005;33(5):523-530. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.01.015. PMID: 15850829.
11. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009; 94(5): 733–737. DOI: 10.3324/haematol.13869. PMID: 19336736.
12. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012; 120(7): 1409–1411. DOI: 10.1182/blood-2012-04-424911.
13. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1183>.
14. Tanashyan M., Kuznetsova P., Shabalina A. et al. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovascular diseases extra.* 2016; 6(3): 66–70. DOI: 10.1159/000448597. PMID: 27598581.
15. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. PMID: 18174451.
16. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Bousser M.G. et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005; 36(1): 162–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000149621.95215.ea.
17. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Dipyridamol in the complex therapy of chronic cerebrovascular disease]. *Nervnye bolezni.* 2012; 3: 27–30 (in Russ.).
18. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology.* 1993; 43: 1107–10. PMID: 8170552.
19. Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. Should a platelet limit of 600x10<sup>9</sup>/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br Journal Haematology.* 1998; 100: 15–23. PMID: 9450785-
20. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets.* 2006; 17: 528–44. DOI: 10.1080/09537100600758677. PMID: 17127481.
21. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br Journal Haematology.* 2005; 129: 293–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x. PMID: 15842653.
22. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V. et al. [Myeloproliferative diseases and ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014; 8(2): 41–45 (in Russ.).
23. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Kurantil in patients with chronic cerebrovascular disease]. *Nervnye bolezni.* 2005; 3: 8–11 (in Russ.).

**Информация об авторах:** Раскуражев Антон Алексеевич – к.м.н., науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: [rasckey@live.com](mailto:rasckey@live.com);  
Танашян М.М. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Кузнецова П.И. – врач-невролог 1-го неврол. отд., ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Шабалина А.А. – к.м.н., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Anton A. Raskurazhev, PhD, Researcher at the 1st neurological department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: [rasckey@live.com](mailto:rasckey@live.com);  
Marine M. Tanashyan, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific Research Work, Head of the 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Polina I. Kuznetsova, Neurologist, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Alla A. Shabalina, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia