

© Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина, 2016 г.  
УДК [616.1-004-06:616.831-005.4]:616-097

**Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев,  
Ю. С. Шабалина**

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО КРИТЕРИЯМ ASCOD У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск; Неврологическое отделение для оказания помощи пациентам с инсультом Больницы скорой медицинской помощи, г. Минск

### ВВЕДЕНИЕ

Каждая из классификационных систем инфаркта мозга (ИМ), основанных на различиях этиопатогенетических механизмов (ЭПМ) заболевания, имеет свои ограничения и недостатки [2]. Основным среди них является фокусирование на одной ведущей причине инсульта и игнорирование при этом вклада других ЭПМ в развитие заболевания [1, 2].

В связи с этим, согласно мнению ведущих экспертов по проблеме инсульта, назрела необходимость

перейти от выделения ведущего этиопатогенетического подтипа (ЭПП) к фенотипированию ИМ по критериям ASCOD: A – atherosclerosis/атеросклероз (АС); S – small vessel disease/микроангиопатия (МАП); C – cardiac source/кардиальная причина; O – other cause/ другая причина; D – диссекция артерий с градацией каждого признака по предполагаемому вкладу в развитие заболевания. Обсуждаются преимущества классификации ASCOD для эпидемиологических, генетических исследований [3]. Однако значение применения данной классификационной системы в клинической практике не установлено.

Целью исследования было проведение анализа преимуществ фенотипирования ИМ при АС экстракраниальных артерий (ЭКА) по критериям ASCOD с учетом градаций АС в сравнении с наиболее широко применяемой классификацией по ведущему ЭПМ TOAST [1].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 238 пациентов с острым ИМ (138 мужчин, 103 женщины, в возрасте 67,0 (56,0 – 75,0) года) при АС ЭКА различной выраженности. Исследования были одобрены комитетом по этике Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии г. Минска (протокол № 2 от 8 апреля 2009 г.). Выполнялись общеклинические лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), дуплексное сканиро-

Таблица 1

Критерии градации составляющих фенотипа ASC у 238 пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий

Градации	Характеристика
<i>Градации составляющей "A" (atherothrombosis – атеротромбоз)</i>	
A <sub>1</sub> , n = 73/30,7 %	Наличие ипсилатерального по отношению к ИМ АС стеноза 50–99 % или АС стеноза <50 % с выявлением внутривнутривенного тромба или окклюзии ЭКА, кровоснабжающей зону ишемии
A <sub>2</sub> , n = 44/18,5 %	Наличие ипсилатерального стеноза 30–50 % ЭКА
A <sub>3</sub> , n = 121/50,8 %	Наличие атеросклеротических бляшек/стеноза ЭКА <30 % на стороне ИМ или стенозов ЭКА любой градации, не связанных с локализацией ИМ, или инфаркта миокарда в анамнезе, или АС сосудов ног
<i>Градации составляющей "S" (small vessel disease – микроангиопатии)</i>	
S <sub>1</sub> , n = 82/34,4 %	Лакунарный ИМ (ЛИМ) диаметром <15 мм в бассейне перфорирующих артерий при КТ/МРТ ГМ в зоне, соответствующей клиническому синдрому, сочетающейся хотя бы с одним из 3-х проявлений: одним или несколькими мелкими глубинными очагами ранее перенесенных ИМ на территориях других артериальных бассейнов мозга и/или выраженного лейкоареоза/микрокровоизлияний/расширения периваскулярных пространств на МРТ и/или повторных ТИА (в течение <1 месяца) в том же бассейне кровоснабжения, что и острый ИМ
S <sub>2</sub> , n = 16/6,7 %	ЛИМ при отсутствии других изменений на КТ/МРТ ГМ или с наличием клиники лакунарного синдрома без соответствующих ишемических изменений при нейровизуализации
S <sub>3</sub> , n = 8/3,4 %	Выраженный лейкоареоз при КТ/МРТ ГМ и/или микрокровоизлияния и/или расширения периваскулярных пространств и/или наличие одного или нескольких "старых" глубинных очагов ИМ лакунарного типа на МРТ
S <sub>0</sub> , n = 32/50,8 %	Отсутствие нейровизуализационных и клинических признаков ИМ в бассейнах перфорирующих ветвей артерий мозга
<i>Градации составляющей "C" (cardiac pathology – кардиальной патологии)</i>	
C <sub>1</sub> , n = 94/39, 4 %	Наличие или указания в анамнезе на фибрillation предсердий или выявление тромба ушка левого предсердия при ЭХОКГ или инфаркт миокарда в течение 4 недель, предшествующих инсульту
C <sub>2</sub> , n = 15/6,3 %	Апикальная гипокинезия левого желудочка со снижением фракции выброса (но не ниже 35 %), или инфаркт миокарда в анамнезе с развитием повторных ИМ в двух разных артериальных бассейнах
C <sub>3</sub> , n = 8/3,4 %	Выявление кальцификации митрального/аортального клапанов, неапикальной гипокинезии левого желудочка
C <sub>0</sub> , n = 121/50,8 %	Отсутствие источников КЭ при клиническом осмотре, ЭКГ и/или ЭХОКГ, холтеровском мониторировании ЭКГ

вание ЭКА, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ/МРТ ГМ), при необходимости – ЭХО-кардиография и суточное мониторирование ЭКГ. Распределение пациентов на ЭПП с учетом ведущего ЭПМ проводилось по критериям TOAST [1]; фенотипирование ИМ – согласно классификационной системе ASCOD [3]. Пациенты с ЭПМ, входящими в составляющие «О» и «Д», в исследование не включались.

Каждую из трех составляющих фенотипа ASC ранжировали по выраженности потенциального вклада в развитие текущего ИМ. При этом градация «1» означала то, что заболевание выявлено и может быть потенциальной причиной ИМ; градация «2» указывала на наличие заболевания, однако причинная связь с ИМ была неопределенной; градация «3» отражала наличие заболевания, но его связь с инсультом была маловероятной; градация «0» означала отсутствие заболевания (табл. 1) [3].

В разделе изучения связи общего балла фенотипа ASC с исходом ИМ потенциальную причину ИМ вместо «1» мы обозначали цифрой «3» и, наоборот, состояния, связь которых с ИМ была маловероятной, – цифрой «1». Подсчет общего балла проводился путем суммации значений градации каждой из составляющих фенотипа. Летальные исходы от цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний прослежены в течение 3 лет от начала заболевания ( $n = 64/26,9\%$ ).

Для статистической обработки данных использовались пакеты статистической программы «Statistica v 7,0» (StatSoft, США). Применяли анализ таблиц сопряженности с помощью статистик

$\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. При анализе выживания определялись показатели общей выживаемости (метод Каплана – Мейера). При сравнении выживаемости в двух группах использовался лог-ранговый критерий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом TOAST атеротромботический (АТ) подтип имели 42/57,5 % пациента с АС градации « $A_1$ » (табл. 2). У большинства (144/87,3 %) пациентов с АС градаций « $A_2$ » и « $A_3$ » устанавливался неатеротромботический подтип ИМ: КЭ ЭПП (71/43,0 %) и МАП (73/44,2 %). В связи с наличием сочетаний ЭПП у 51/21,4 % пациента диагностировался ИМ, не дифференцированный по подтипу.

При этом у ряда пациентов применение TOAST нивелировало вклад отдельных ЭПМ в развитие заболевания. Так, игнорировалось наличие субклинической МАП градации « $S_3$ » у 6 из 113 (5,3 %) пациентов с АТ и КЭ ЭПП ( $A_1S_3C_0$  – 2 пациента,  $A_2S_3C_1$  – 2 пациента,  $A_2S_3C_1$ ,  $A_3S_3C_2$  – 2 пациента) и у 2 из 52 (3,8 %) пациентов с не дифференцированным и не установленным по подтипу ИМ ( $A_1S_3C_1$  и  $A_2S_3C_0$ ). При более широком использовании МРТ процент МАП « $S_3$ » у пациентов с различными градациями АС составляет от 46,0 до 61,9 % [5]. Своевременное выявление пациентов с субклинической МАП имеет большое значение в связи с высоким риском развития у них внутримозговых кровоизлияний, особенно при назначении антитромботической терапии [4]. При использовании TOAST наличие АС градаций « $A_2$ » и « $A_3$ » не отражалось ни при выделении ведущего

Таблица 2

Распределение пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе различных градаций с учетом классификации TOAST и фенотипирования ASC

TOAST/подтип	ASC/фенотип							
	Пациенты с градацией атеросклероза " $A_1$ " ( $n=73$ )							
Атеротромботический ( $n=42$ )	A1S0C0				A1S3C0			
	40 (54,8 %)				2 (2,7 %)			
Не дифференцированный по подтипу ( $n=31$ )	A1S0C1	A1S3C1	A1S1C0	A1S2C0	A1S0C2	A1S0C3		
	13 (17,8 %)	1 (1,4 %)	4 (5,5 %)	1 (1,4 %)	8 (10,9 %)	4 (5,5 %)		
Пациенты с градацией атеросклероза " $A_2$ " ( $n=44$ )								
Кардиоэмбolicкий ( $n=27$ )	A2S0C1			A2S3C1				
	25 (56,8 %)			2 (4,5 %)				
Микроангиопатия ( $n=12$ )	A2S1C0			A2S2C0				
	11 (25,0 %)			1 (2,3 %)				
Не дифференцированный по подтипу ( $n=4$ )	A2S2C1	A2S1C3		A2S2C3				
	1 (2,3 %)	2 (4,5 %)		1 (2,3 %)				
С неустановленной этиологией ( $n=1$ )	A2S3C0			1 (2,3 %)				
	1 (2,3 %)							
Пациенты с градацией атеросклероза " $A_3$ " ( $n=121$ )								
Кардиоэмбolicкий ( $n=44$ )	A3S0C1	A3S3C1		A3S0C2	A3S3C2			
	39 (32,2 %)	1 (0,8 %)		3 (2,5 %)	1 (0,8 %)			
Микроангиопатия ( $n=61$ )	A3S1C0		A3S2C0					
	54 (44,6 %)		7 (5,8 %)					
Не дифференцированный по подтипу ( $n=16$ )	A3S1C1	A3S1C2	A3S2C1	A3S1C3	A3S2C2			
	8 (6,6 %)	2 (1,6 %)	4 (3,3 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)			

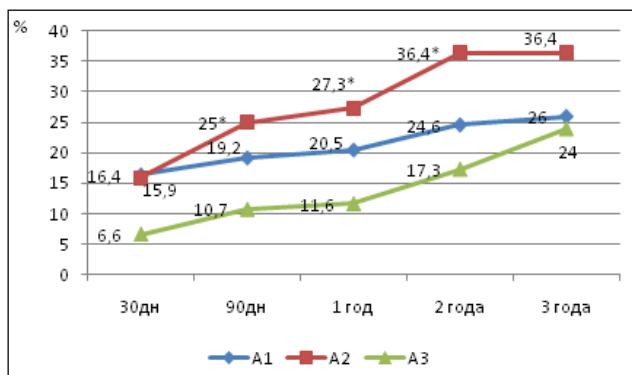


Рис. 1. Показатели летальности пациентов с инфарктом мозга в первые 30, 90 дней и 1 – 3 года от начала заболевания в зависимости от градации составляющей «A» (атеросклероз) фенотипа ASC: \*различия показателей в группах «A<sub>2</sub>» и «A<sub>3</sub>» статистически значимы ( $P<0,05$ )

ЭПП, ни при установлении не дифференцированного по подтипу ИМ, т. е. у 165 из 238 (69,3 %) пациентов. В то же время доли летальных случаев в течение от 90 дней до 2 лет после ИМ в группе «A<sub>2</sub>» были значимо выше, чем в группе «A<sub>3</sub>» ( $P<0,05$ ), и незначительно выше, чем в группе «A<sub>1</sub>» (рис. 1).

Это может быть связано с более высокими числом и градацией сочетающихся ЭПМ в группе «A<sub>2</sub>» (общий балл ASC 5,0; 5,0 – 6,0) в сравнении с группами «A<sub>3</sub>» (4,0; 3,0 – 4,0) и «A<sub>1</sub>» (3,0; 3,0 – 5,0),  $P<0,05$ . Однако на 3-м году наблюдения исходы у пациентов с «A<sub>1</sub>», «A<sub>2</sub>» и «A<sub>3</sub>» значимо не отличались, что согласуется с результатами G. Sirimarco et al. (2013), которые указали на то, что наличие АС как болезни независимо от локализации и выраженности связано с повышением риска всех сосудистых собы-

тий (в том числе инфаркта миокарда, ИМ в другом артериальном бассейне) и требует соответствующей коррекции независимо от вклада в развитие текущего ИМ. В нашем исследовании, например, причиной смерти в отдаленном периоде у 11 из 29 (37,9 %) пациентов с «A<sub>3</sub>» была острая коронарная патология. Вместе с тем в группе «A<sub>3</sub>» суммарный балл ASC был значимо выше, чем в «A<sub>1</sub>» ( $P<0,05$ ), т. е. было также больше сочетаний ЭПМ и шансов развития повторного ИМ неатеротромботического подтипа.

В целом общая выживаемость пациентов с суммарным баллом ASC  $\geq 5$  баллов на 3-м году наблюдения (64,8 %) была значимо ниже, чем в группе ASC  $\leq 4$  баллам (80,5 %),  $P=0,007$  (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

1. В результате применения фенотипирования ASC установлена гетерогенность ИМ при АС ЭКА с различием ЭПП (АТ – 42/17,6 %, КЭ – 71/29,8 %, МАП – 73/30,6 %) и вариабельностью сочетаний ЭПМ как в случаях с выявлением ведущего ЭПП, так и при диагностике не дифференцированного по подтипу ИМ (52/21,8 %).

2. Применение фенотипирования ИМ в клинической практике обеспечит не только выделение ведущего ЭПП, но и определение роли различных ЭПМ и их сочетаний в развитии ИМ. В первую очередь, это касается АС градаций «A<sub>2</sub>» и «A<sub>3</sub>» (165/69,3 %), а также МАП градации «S<sub>3</sub>» (8/3,4 %).

3. Сочетание ЭПМ с повышением суммарного балла фенотипа ASC  $\geq 5$  связано со снижением общей выживаемости пациентов после ИМ при АС ЭКА ( $P=0,007$ ) и может учитываться при прогнозировании исходов ИМ.

4. Полученные данные подтверждают преимущества фенотипирования ASC, которое позволяет установить полный спектр имеющихся сочетаний ЭПМ для оценки предполагаемого долговременного прогноза с учетом суммарного балла фенотипа и для разработки персонифицированной фенотип-ориентированной терапии и вторичной профилактики, тактика которых может быть недостаточной/ошибочной при субъективном выделении одного ведущего ЭПМ ИМ и нивелировании значения других.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment// Stroke. – 1993. – Vol.24. – P. 35 – 41.
2. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. Classification of stroke subtypes// Cerebrovasc Dis. – 2009. – Vol. 27. – P. 493 – 501.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping)// Cerebrovasc Dis. – 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 1 – 5.

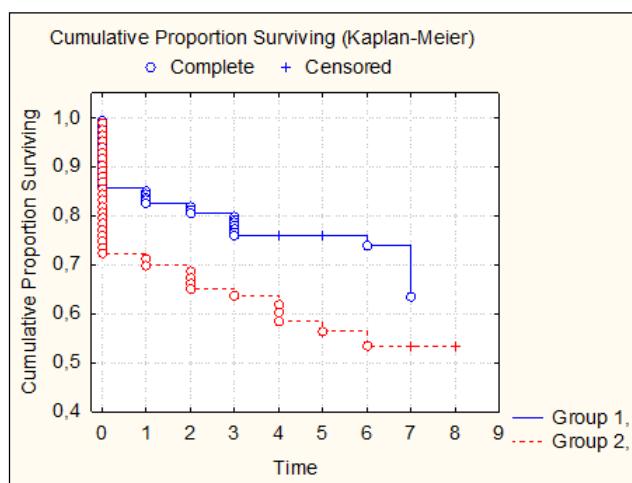


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с инфарктом мозга в зависимости от суммарного балла фенотипа ASC: Group 1 – группа пациентов с суммарным баллом ASC  $\leq 4$ ; Group 2 – группа пациентов с суммарным баллом ASC  $\geq 5$ ; по оси X – время (лет); по оси Y – кумулятивная доля выживших

4. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H. et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage A Systematic Review of Published and Unpublished Studies// Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 1222–1228.

5. Sirimarco G., Lavallee P.C., Labreuche J. et al. Overlap of Diseases Underlying Ischemic Stroke. The ASCOD Phenotyping// Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 2427–2433.

## РЕЗЮМЕ

Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина

**Преимущества применения фенотипирования по критериям ASCOD у пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий**

В результате анализа фенотипирования по ASCOD у 238 пациентов с инфарктом мозга (ИМ) при атеросклерозе (АС) экстракраниальных артерий в сравнении с классификацией TOAST установлено, что ASCOD позволяет оценить вклад многих этиопатогенетических механизмов (ЭПМ) и их сочетаний в развитие ИМ, в том числе АС невысокой градации и субклинической микроангиопатии, что важно для разработки стратегий фенотип-ориентированной терапии и профилактики ИМ. Сочетание ЭПМ с повышени-

ем суммарного балла ASC $\geq$ 5 связано со снижением общей выживаемости и может учитываться при прогнозировании исходов ИМ.

**Ключевые слова:** ASCOD, фенотипирование, инфаркт мозга, прогноз.

## SUMMARY

E. K. Sidorovich, S. A. Likhachev, Yu. S. Shabalina

**The benefits of ASCOD phenotyping strategy in patients with Ischemic stroke with extracranial arteries atherosclerosis**

As a result of ASCOD phenotyping of 238 ischemic stroke (IS) patients with extracranial arteries atherosclerosis (AS) versus TOAST it is determined that ASCOD is useful to assess the contribution of the ethiopathogenetic mechanisms (EPM) and their combinations in development of IS including AS of low grades and subclinical microvascular complication that is important for development of strategies of phenotype-oriented therapy and preventive IS treatment. Combination of EPM with increase of total ASC score $\geq$ 5 is associated with decrease of overall survival maybe taken into account when predicting IS outcomes.

**Keywords:** ASCOD, phenotyping, ischemic stroke, prediction.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК 616.155.194.7-089.843

**М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова,  
Ю. Ю. Власова, В. В. Байков,  
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев**

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА JAK1 И JAK2 РУКСОЛИТИНИБА В КАЧЕСТВЕ ПРЕД- И ПОСТ- ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) – хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, непрерывно прогрессирующим течением.

Среди методов терапии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным вариантом терапии, направленным на излечение больных ПМФ, а также пациентов с миелофиброзом (МФ), развившимся вследствие истинной полицитемии (ИП-МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ-МФ). Однако результаты трансплантации значительно хуже у пациентов, находящихся в стадии прогрессии за-

болевания. В связи с этим чрезвычайно актуальна разработка протоколов подготовки пациентов с МФ к алло-ТГСК. Среди возможных методов рассматривается применение ингибиторов Янус-киназ (JAK), одним из которых является руксолитиниб.

**Цель** работы: оценить применение руксолитиниба в пред- и посттрансплантационном периодах для повышения эффективности алло-ТГСК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 15 пациентов, из них 13 с диагнозом ПМФ, 1 – ЭТ-МФ, 1 – ИП-МФ. Медиана длительности заболевания составила 3,7 года (0,7–9,6). Молекулярное исследование было выполнено у 13 пациентов, мутация JAK2V617F наблюдалась у 6 пациентов, JAK2V617F-негативными были 4 пациента. У одной пациентки была обнаружена мутация в гене CALR, 2 пациентов были JAK2V617F/MPL/CALR-негативными. 3 пациента относились к группе промежуточного – 2-го риска по шкале DIPSSplus [6], 7 пациентов – к группе высокого риска, 3 пациента – к группе промежуточного – 1-го риска, 2 пациента были в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Пациентам в группе промежуточного-1 риска терапия руксолитинибом проводилась в связи с выраженнойplenомегалией и симптомами, связанными с ней. Все больные получали руксолитиниб в дозе от 15 до 40 мг с медианной длительности терапии 3,5 месяца (1–24), из них 4 пациентам была выполнена алло-ТГСК, 2 больных получали руксолитиниб в ранние сроки после алло-ТГСК с Д+5 в дозе 10 мг/сут. в качестве профилактики «реак-