

На правах рукописи

КОЗЛОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ
ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

14.01.04 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара, 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Давыдкин Игорь Леонидович**

Официальные оппоненты:

Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета, заведующий кафедрой

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится 31 мая 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте организации (<http://www.samsmu.ru/science/referats>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Алексей Михайлович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой актуальную медико-социальную проблему в связи с тем, что она является одной из важнейших причин инсультов, по частоте которых Россия занимает одно из первых мест в мире [Лебедев П.А., 2010, Фудашкин А.А., 2015]. У пациентов с артериальной гипертензией в 85% случаев развиваются сосудистые тромбозы, что повышает общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз [Vlachopoulos C. et al., 2010, Clark C.E. et al., 2012]. Артериальная гипертензия является наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП), встречаясь примерно в 60-80% случаев [Воробьев А.И., 2005, Волкова М.А., 2007, Абдулкадыров К.М., 2015]. Тромботические осложнения у больных истинной полицитемией представляют важную проблему. Уже при постановке диагноза у 12-39% больных выявляются тромбозы в анамнезе [Шихбабаева Д.И. с соавт., 2015, Passamonti F. et al., 2011].

В литературе представлены данные о том, что вероятность возникновения клинически значимых тромбозов у больных ИП составляет от 1,8% до 10,9% в год в зависимости от факторов риска [Marchioli R. et al., 2005]. Согласно данным многоцентрового исследования ECLAP, от 30% до 50% больных ИП имели тромботические осложнения, при этом смертность от сосудистых событий составляла от 35% до 45% [Landoli R. et al., 2007]. Следует отметить, что своевременная диагностика развившихся тромботических событий у больных истинной полицитемией в ряде случаев затруднена. Так, например, тромбозы абдоминальных сосудов, составляющие 10% в структуре венозных тромботических осложнений у данной категории больных, имеют сложную для диагностики клиническую картину и нередко встречаются среди первых проявлений заболевания [Абдулкадыров К.М. с соавт., 2015]. Прогноз течения истинной полицитемии в большинстве случаев зависит от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных [Тюкина Ю.В., Лодыгина Т.И., 2011, Marchioli R. et al., 2013].

Степень разработанности темы. Гемодинамические нарушения у больных истинной полицитемией связаны с увеличением массы эритроцитов, объема циркулирующей крови, гипертромбоцитозом. При истинной полицитемии риск тромбообразования существенно возрастает. Согласно триаде Вирхова, одной из патогенетических причин могут быть изменения характеристик потока крови, которые служат триггером для развития тромботических осложнений [Ройтман Е.В. с соавт., 2013, Kolesnikova I. et al., 2014]. Основными факторами, влияющими на уровень артериального давления, являются сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов, которое зависит от их диаметра и вязкости крови. В свою очередь, синдром гипервязкости крови способствует инициации апоптоза эндотелиоцитов, усилению адгезии и агрегации клеток крови и развитию эндотелиальной дисфункции [Kwaan H. et al., 2003, Michiels J. et al., 2006].

В литературе представлено небольшое количество результатов исследований, подтверждающих факт наличия отдельных показателей эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией [Степченко М.А. с соавт., 2009, Швейнов А.И. с соавт., 2012]. Однако комплексный подход в изучении нарушения функции эндотелия и его клинико-диагностическое и прогностическое значение в течении истинной полицитемии у данной категории пациентов в доступной литературе мы не встретили.

Цель исследования. Совершенствование диагностики и определение прогностических критериев течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией на основе комплексной оценки состояния функции сосудистого эндотелия с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние функции сосудистого эндотелия у больных на ранних стадиях истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией на основе комплексной оценки, включающей результаты лазерной доплеровской флоуметрии, биохимические показатели повреждения эндотелия и реологические свойства крови.
2. Изучить взаимосвязь динамических показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия и реологических свойств крови.
3. Изучить особенности изменений функции эндотелия у наблюдаемых пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии и стадии истинной полицитемии.
4. Определить наиболее значимые прогностические критерии течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией с помощью методов математического моделирования.
5. Разработать алгоритм обследования больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией, включающий метод лазерной доплеровской флоуметрии.

Новизна исследования. Впервые у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией на основании комплексного исследования с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии и определения биохимических показателей изучено состояние функции сосудистого эндотелия и его взаимосвязь с реологическими параметрами крови. Получены новые данные об информативности показателей лазерной доплеровской флоуметрии при определении клинико-диагностических и прогностических критериев течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией. Впервые с помощью построения модели бинарной логистической регрессии у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией установлен значимый вклад в переменную, отражающую наличие дисфункции сосудистого эндотелия, и в переменную, отражающую низкий/высокий риск развития тромбоза, показателей, определяемых методом ЛДФ. На основе полученных результатов разработана программа для ЭВМ: «Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2016618467 от 01 августа 2016 года). Получено удостоверение на рационализаторское

предложение «Способ оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией» (№ 338 от 04 февраля 2016 г.).

Теоретическая и практическая значимость. На основании комплексного анализа показателей реологических свойств крови, функции сосудистого эндотелия и показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, усовершенствованы подходы к диагностике и определению прогностических критериев течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией. Разработана компьютерная программа для использования в клинической практике: «Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией». При этом чувствительность предложенного метода для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией составляет 80%, а специфичность - 79%. Разработан метод оценки вероятности эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией по показателям микроциркуляции (чувствительность и специфичность составляют 87% и 96%, соответственно). Предложен алгоритм обследования пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией, включающий метод лазерной доплеровской флоуметрии для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия и определения риска развития тромбозов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по истинной полицитемии, артериальной гипертензии и методам оценки состояния микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод лазерной доплеровской флоуметрии, иммунологических и статистических. В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012]. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных на ранних стадиях истинной полицитемии выявлены изменения процессов микроциркуляции, дисфункция сосудистого эндотелия и гемореологические особенности в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии.

2. Гемореологический профиль пациентов с ранними стадиями истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется более высокими, чем в группе контроля, значениями вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига с выраженной степенью неньютоновости, гиперагрегацией эритроцитов со снижением способности к дезагрегации и деформируемости и в то же время компенсаторным усилением процессов ингибирования механизмов тромбообразования.

3. Нарушения процессов микроциркуляции, проявления эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией прогрессируют по мере увеличения стадии заболевания, степени артериальной гипертензии и риска развития тромботических осложнений.

4. Показатели микроциркуляции, определяемые методом лазерной доплеровской флоуметрии, достоверно коррелируют с результатами лабораторных методов оценки функции сосудистого эндотелия и реологических свойств крови.

Апробация научных результатов. Материалы диссертации представлены на X Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», г. Ярославль, 2015 г.; «EUROTHROMBOSIS-2015» Summit, Италия, 2015 г.; IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 2015 г.; Региональном научном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги», г. Самара, 2015 г.; Научно-практической конференции «Новые аспекты диагностики и лечения в гематологии» в рамках двадцать первой образовательной недели, г. Самара, 2015 г.; 24th Biennial International Congress on Thrombosis - EMLTD Congress 2016, Турция, 2016 г.; 62nd annual meeting of the SSC of the ISTH, Франция, 2016 г.; Научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения 2016 «Молодые ученые - от технологий XXI века к практическому здравоохранению», г. Самара, 2016 г.; 3-ем Всемирном конгрессе «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, г. Москва, 2016 г.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования: проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написание диссертации и представление ее к защите. Автор участвовала во внедрении полученных результатов в работу гематологического отделения № 1, гематологического отделения № 2, терапевтического отделения клиники факультетской терапии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. По результатам исследования в соавторстве разработана программа для ЭВМ: «Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией», получено удостоверение на рационализаторское предложение «Способ оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией».

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 - Внутренние болезни. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тема диссертационной работы является фрагментом межкафедральной комплексной темы:

«Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (номер государственной регистрации 01201167494).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу отделения гематологии № 1, отделения гематологии № 2, терапевтического отделения клиники факультетской терапии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Данные проведенного исследования используются в учебной работе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной по объему выборкой исследуемой группы пациентов, хорошо подобранными группами сравнения, современными высоко информативными методами, использованными при выполнении диссертационного исследования. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в НОЦ доказательной медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено 1 свидетельство на программу для ЭВМ, 1 удостоверение на рационализаторское предложение.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 140 страницах и 32 страницах списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Общий объем рукописи 172 страницы. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 49 таблицами, 3 клиническими примерами. В списке литературы содержится 174 отечественных и 96 иностранных источников. Всего - 270 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводили в период 2014-2016 годов на базе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, Самарского областного гематологического центра, отделений гематологии Клиник СамГМУ, Института экспериментальной медицины и биотехнологий (г. Самара), кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ РНИМУ им. Пирогова, лаборатории физиологии и патологии гемостаза ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева» Минздрава РФ (г. Москва). Согласно разработанному протоколу, все этапы исследования одобрены Комитетом по биоэтике и Научно-образовательным центром доказательной медицины при ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава России. Исходя из цели и задач, в исследование были включены 135 человек. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

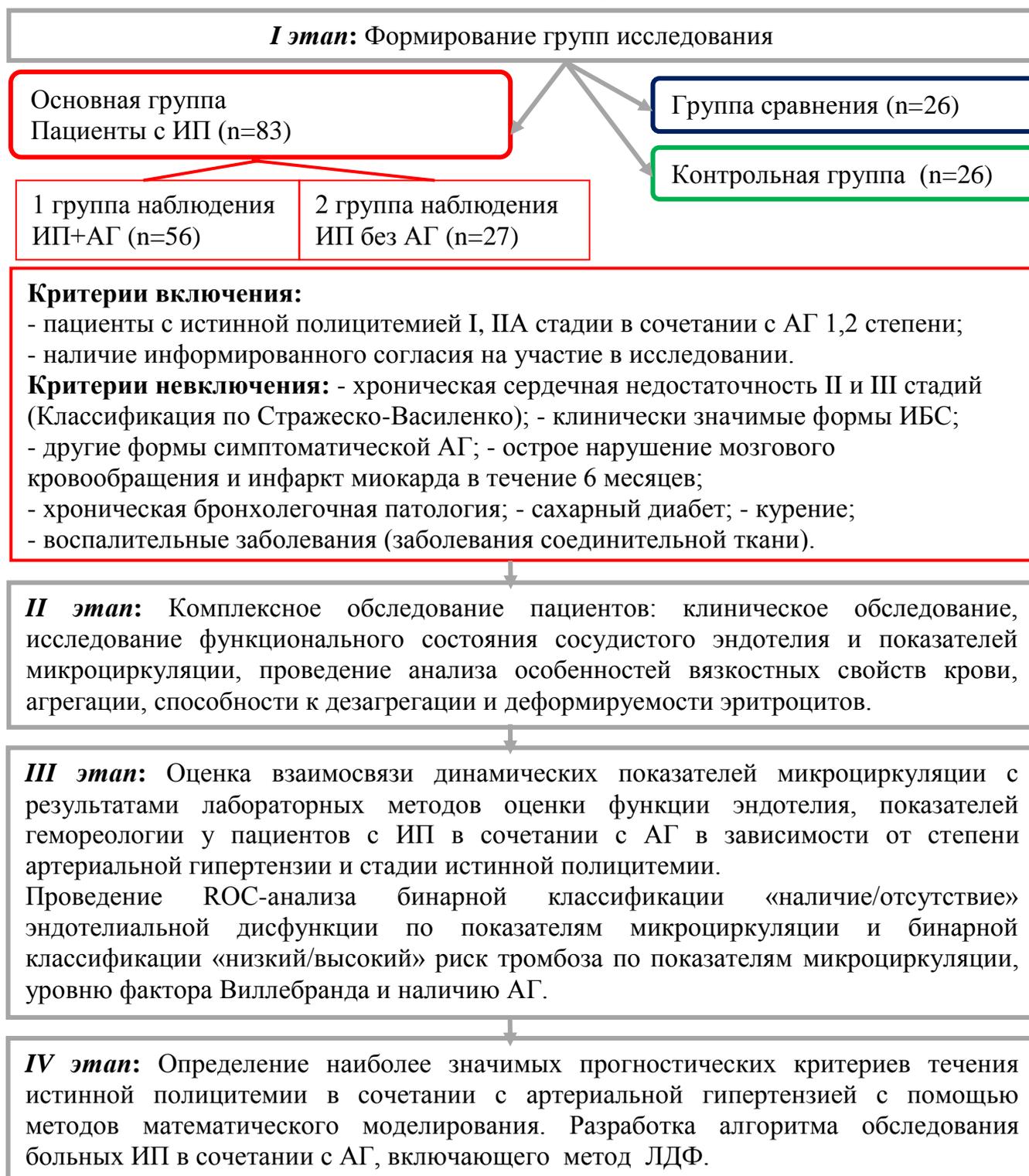


Рис. 1. Дизайн исследования.

Диагноз ИП (код по МКБ-10 D45) у всех пациентов был верифицирован согласно ВОЗ-критериям (2008 г.). АГ оценивали по классификации Европейского общества кардиологов (2007 г.) / Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.). При разделении больных ИП на группы по степени риска развития тромботических осложнений нами использована риск-стратификация, приведенная в Национальном руководстве по гематологии (2015 г.).

Клиническое обследование включало в себя выяснение жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ в стандартных 12 отведениях на аппарате CardiovitAT-2 «Schiller» (Швейцария). Всем пациентам исследовали общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, эритроцитов и их характеристик (MCV, MCH, MCHC), тромбоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита на геманализаторе Sysmex KX-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария, 2002). Определяли ряд биохимических показателей по общепризнанным методикам: фибриноген, общий холестерин, фактор Виллебранда. Для исследования уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) иммуноферментным анализом использован иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE, Austria) для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке крови. Для количественного определения молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов (sPECAM-1) методом иммуноферментного анализа применен набор S-PЕСАМ (eBioscience (Bender Med Systems), Austria).

Микроциркуляторные нарушения оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) анализатором лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010). Уникальность данного неинвазивного прибора заключается в том, что в нем совмещены возможности трех диагностических методов: лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО), пульсоксиметрии.

Стандартный протокол исследований методом ЛДФ на анализаторе ЛАКК-ОП включает следующие параметры [Крупаткин А. И., Сидоров В. В., 2005]: показатель микроциркуляции крови (М), коэффициент вариации микрокровотока (Кv), нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) регуляциями микрососудов, индекс дыхательной пробы (ИДП), резерв кровотока (РКК). Методом ОТО оценивается сатурация кислорода крови в микроциркуляторном русле: индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (Sm), индекс удельного потребления кислорода в ткани (I). Для количественной оценки вариабельности микрокровотока используются следующие параметры: показатель Херста (R/S), относительная энтропия (H₀), корреляционная размерность (D₂).

В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012). Массив полученных данных был введен для обработки в персональный компьютер с операционной системой Microsoft Windows 10 с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Статистическая обработка включила: оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка; расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей (средних значений (M), ошибки средней (m), для данных с распределением отличным от нормального - медианы (Me) и 95% доверительного интервала); корреляционный анализ Пирсона, непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена; для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения использовали t-

критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - U-критерий Манна-Уитни, двухвыборочный тест Колмогорова-Смирнова, тест Вальда-Вольфовица (достоверными считались различия при $p < 0,05$); метод однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису; критерий хи-квадрат; метод логистической регрессии; кусочно-линейная регрессионная модель.

Результаты исследования

Были сформированы группы исследования: основная - 83 пациента с ИП, из них - 56 больных с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией 1 и 2 степени (1 группа наблюдения), 27 пациентов с ИП без АГ (2 группа наблюдения); группа сравнения - 26 пациентов с АГ 1 и 2 степени и группа контроля - 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Медиана возраста наблюдаемых больных ИП составила $59,39 \pm 1,37$ лет. При оценке продолжительности заболевания по данным анамнеза больных медиана длительности заболевания составила $3,11 \pm 0,46$ лет.

По стадиям ИП пациентов распределили следующим образом: у 36 пациентов (43,37%) была I стадия заболевания, у 47 (56,63%) - IIА стадия. Среди больных 1 группы наблюдения 22 пациента (40,7%) имели 1 степень артериальной гипертензии, 34 (59,3%) - 2 степень АГ. Медиана длительности АГ составила $4,23 \pm 1,42$ лет. Низкий риск развития тромбозов был характерен для 36 больных, высокий риск - для 47 пациентов. При этом в группе ИП+АГ преобладали больные с высоким риском развития тромбоза (71,43%), а в группе пациентов с ИП без АГ - с низким риском (74,07%), что отражено на рисунке 2.

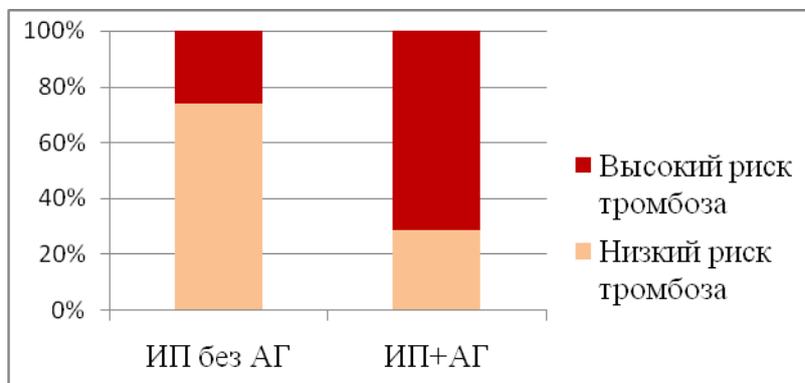


Рис. 2. Диаграмма распределения больных ИП с высоким и низким рисками развития тромбоза по наличию АГ.

Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания у наблюдаемых больных были общая слабость и головные боли (85%), проявления плеторы (полнокровия) - гиперемия кожи и видимых слизистых оболочек, усиленный сосудистый рисунок (82%), повышение артериального давления (67,5%).

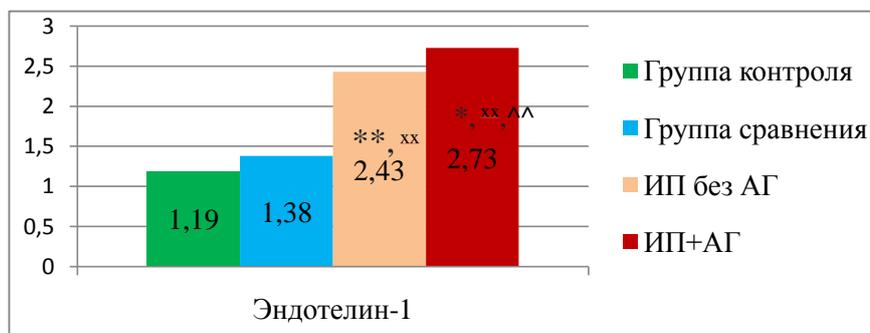
Проведенный нами анализ выявил ряд особенностей общего и биохимического анализов крови, иммуноферментного анализа у больных на ранних стадиях истинной полицитемии в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии. Среди них были изменения, отражающие как проявления основного заболевания в виде гиперпролиферации трех ростков кроветворения, активации процессов ингибирования тромбообразования, так и дисфункцию сосудистого эндотелия.

У пациентов с ИП из основной группы отмечены статистически значимо более высокие значения количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита ($p < 0,001$) и количества лейкоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Те же тенденции отмечены в 1 и 2 группах наблюдения в зависимости от наличия АГ, при этом достоверных различий внутри этих групп не обнаружено. Описанные особенности вполне закономерны, поскольку речь идет о диагностически значимых для истинной полицитемии показателях.

Уровень фактора Виллебранда, как показателя, играющего важную роль в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и являющегося косвенным маркером дисфункции эндотелия, в группе больных ИП ($173,27 \pm 1,10\%$) и в группе сравнения ($156,54 \pm 1,35\%$) достоверно ($p < 0,001$) превышает таковой в группе контроля ($103,35 \pm 4,87$). Тенденция к увеличению показателя у больных ИП с сопутствующей АГ ($174,48 \pm 1,34\%$) относительно 2 группы наблюдения ($170,74 \pm 1,88\%$) отражает более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. Уровень фактора Виллебранда при IIА стадии у больных ИП+АГ ($180,91 \pm 1,13\%$) был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с I стадией заболевания ($164,55 \pm 1,08\%$). У пациентов с ИП в сочетании с АГ с высоким риском развития тромбозов имело место статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня фактора Виллебранда ($176,83 \pm 1,47\%$) по сравнению с группой низкого риска ($168,63 \pm 2,44\%$). Полученные результаты в группе больных с сопутствующей АГ еще раз подтвердили тенденции, отмеченные при изучении основной группы и отражающие прогрессирование патологических процессов по мере утяжеления стадии ИП и риска развития тромбозов.

Уровень эндотелина-1 был достоверно ($p < 0,01$) повышен в группе больных ИП ($2,63 \pm 0,33$ фмоль/мл) относительно группы сравнения ($1,38 \pm 0,11$ фмоль/мл) и группы контроля ($1,19 \pm 0,14$ фмоль/мл). Отмечена тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 в группе сравнения на 13,76% относительно группы контроля. Данные результаты подтверждают наличие дисфункции сосудистого эндотелия у наблюдаемых больных, а также ее начальные проявления в группе сравнения.

Выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение на 11% уровня ЭТ-1 в группе больных ИП с АГ по сравнению с больными ИП без АГ, свидетельствующее о вкладе АГ в прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия (рисунок 3).



Примечание: x/x - значимость различия с группой сравнения, */** - значимость различия с группой контроля, ^/^ - значимость различия между 1 и 2 группами; ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$.

Рис. 3. Уровень эндотелина-1 в группах больных ИП в зависимости от наличия АГ.

В группе больных ИП+АГ со ПА стадией отмечены более высокие показатели ЭТ-1 ($2,90 \pm 0,60$ фмоль/мл) в сравнении с группой пациентов с I стадией ИП ($2,46 \pm 0,42$ фмоль/мл). У пациентов с ИП в сочетании с АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов, выявлен более высокий уровень эндотелина-1 ($2,88 \pm 0,44$ фмоль/мл) относительно больных с низким риском ($2,33 \pm 0,88$ фмоль/мл). Достоверных различий по данным показателям в группе больных ИП+АГ в зависимости от степени АГ не выявлено.

Показатель S-PECAM в группе больных ИП был достоверно выше ($9,37 \pm 0,23$ нг/мл) относительно групп сравнения ($p < 0,001$) и контроля ($p < 0,05$) (соответственно, $7,12 \pm 0,44$ нг/мл и $7,95 \pm 0,50$ нг/мл). Выявленную активацию данной молекулы можно связать с компенсаторными механизмами, приводящими к торможению агрегации тромбоцитов и ингибированию активации тромбообразования. Мы наблюдали максимальное значение S-PECAM ($9,43 \pm 0,49$ нг/мл) в группе больных с высоким уровнем тромбоцитов ($> 500 \times 10^9$ /л), что закономерно отражает прямую связь данного показателя, как ингибитора тромбообразования, с уровнем тромбоцитоза у больных ИП. У пациентов с ИП в сочетании с АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов, отмечено более высокое значение S-PECAM ($9,32 \pm 0,30$ нг/мл) относительно больных с низким риском ($8,80 \pm 0,26$ нг/мл).

Отмечено изменение показателей, отражающих повреждение сосудистого эндотелия, прогрессирующее в зависимости от стадии основного заболевания, наличия сопутствующей АГ, риска развития тромбозов. В ряде современных исследований доказано, что данные показатели являются прогностически значимыми при заболеваниях, сопровождающихся развитием дисфункции эндотелия [Агапитов Л.И. с соавт., 2012, Vanfleteren L.E. et al., 2013].

У больных ИП с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии отмечены определенные изменения процессов микроциркуляции (таблица 1).

Выявлено снижение на 16,5% среднего значения перфузии, на 32,3% - коэффициента вариации микрокровотока и повышение резерва кровотока на 10,9% в группе больных ИП по сравнению с группой контроля. Коэффициент вариации микрокровотока также был снижен на 32,9% в группе сравнения ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Полученные данные говорят о снижении перфузии и активности процессов регуляции микрокровотока в общей группе больных ИП. Выявлено снижение нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с миогенной регуляцией микроциркуляторного русла, на 21,6% в группе больных ИП ($p < 0,001$) и на 9,8% в группе сравнения ($p < 0,05$) относительно группы контроля. Минимальное значение Ам зафиксировано в группе больных ИП, что свидетельствует о сокращении числа открытых прекапиллярных сфинктеров, а, следовательно, и количества нормально функционирующих капилляров.

Комплексная оценка изменений анализируемых показателей свидетельствует о патологическом спастическом типе микроциркуляции, ассоциированном с неблагоприятным прогнозом. Вероятно, данный тип микроциркуляции у больных ИП связан с преобладанием вазоконстрикции вследствие развития дисфункции сосудистого эндотелия.

Таблица 1 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группах наблюдаемых пациентов

| Показатели | Основная группа (ИП) n=83 | Группа сравнения (АГ без ИП) n=26 | Группа контроля n=26 |
|------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| М (пф.ед.) | 15,40±0,48* | 16,34±0,42* | 18,44±0,34 |
| Kv | 6,15±0,39*** | 6,09±0,44* | 9,08±0,73 |
| Ан | 0,51±0,01 | 0,54±0,02 | 0,54±0,03 |
| Ам | 0,40±0,01*** | 0,46±0,02** | 0,51±0,02 |
| Аэ | 0,44±0,02 ^x | 0,50±0,02*** | 0,39±0,02 |
| ИДП | 24,52±2,71 | 30,67±4,62 | 28,03±4,53 |
| РКК | 145,23±3,02*/xxx | 138,23±1,86* | 129,41±2,01 |
| Sm | 3,95±0,31*/xx | 4,65±0,19** | 5,14±0,27 |
| I | 20,69±3,40***/xxx | 37,14±0,92** | 43,62±2,39 |
| R/S | 0,51±0,04 | 0,45±0,06 | 0,57±0,08 |
| Но | 0,34±0,01 | 0,33±0,00 | 0,35±0,00 |
| D2 | 1,37±0,03*/xx | 1,47±0,02 | 1,48±0,02 |

Примечание: x/xx/xxx - значимость различия с группой сравнения, */**/*** - значимость различия с группой контроля; ***- p<0,001, **- p<0,01, *- p<0,05.

Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке у больных ИП (3,95±0,31) был статистически значимо ниже на 15% (p<0,05), чем в группе сравнения и на 23% (p<0,01), чем в группе контроля, что вероятно свидетельствует об увеличении потребления кислорода тканями вследствие развития гипоксии. Индекс удельного потребления кислорода в ткани у пациентов с ИП был достоверно (p<0,001) снижен на 44% относительно группы сравнения и на 52,6% относительно группы контроля. Данный индекс анализируется вместе с показателем Ам. В нашем исследовании у больных на ранних стадиях истинной полицитемии оба показателя (I и Ам) были снижены, что говорит о наличии функциональных расстройств или компенсации, об отсутствии значительных расстройств микроциркуляции. Показатель корреляционной размерности D₂ был статистически значимо (p<0,01) ниже на 6,8% относительно группы сравнения и на 7,4% - относительно группы контроля, что отражает ухудшение активности всех регуляторных механизмов.

У пациентов со II стадией ИП отмечено снижение показателя М на 6,2% и индекса дыхательной пробы на 25,5% по сравнению с больными I стадией ИП, что отражает более глубокие нарушения процессов микроциркуляции у больных со II стадией ИП. Анализ данных показателей в зависимости от длительности заболевания в основной группе ИП определил ряд особенностей: показатели ИДП и I снижались по мере увеличения длительности заболевания и имели минимальное значение в группе больных с ИП более 5 лет (14,90±3,00 и 11,15±3,19, соответственно); статистически более низкое значение РКК отмечено в группе пациентов с ИП, установленной до года, по сравнению с группами больных со стажем заболевания более 1 года. Показатель корреляционной размерности D₂ был выше в группе с установленным диагнозом до года (1,46±0,02), при его достоверном (p<0,01) увеличении на 11% относительно группы

больных с анамнезом ИП от 1 до 5 лет. Выявленные особенности свидетельствуют о прогрессировании микроциркуляторных нарушений по мере увеличения длительности ИП.

Особенности показателей микроциркуляции внутри основной группы в зависимости от наличия сопутствующей АГ представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, у пациентов по группам исследования

| Показатели | 1 группа (ИП с АГ) n=56 | 2 Группа (ИП без АГ) n=27 | Группа сравнения n=26 | Группа контроля n=26 |
|------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| М (пф.ед.) | 15,37±0,63 ^{***/xxx} | 15,47±0,72 ^{***} | 16,34±0,42 [*] | 18,44±0,34 |
| Kv (%) | 5,45±0,26 ^{***/x/^^} | 7,60±1,01 ^{**} | 6,09±0,44 [*] | 9,08±0,73 |
| Ам | 0,43±0,01 ^{***/^^^} | 0,36±0,02 ^{***/xxx} | 0,46±0,02 ^{**} | 0,51±0,02 |
| Аэ | 0,42±0,02 ^{xxx/^^} | 0,47±0,03 | 0,50±0,02 ^{***} | 0,39±0,02 |
| ИДП | 21,86±3,05 ^{***/xxx/^^} | 30,04±5,33 | 30,67±4,62 | 28,03±4,53 |
| РКК | 142,67±2,57 ^{*/x/^^^} | 150,54±7,60 ^{*/x} | 138,23±1,86 [*] | 129,41±2,01 |
| Sm | 3,62±0,25 ^{***/x} | 4,61±0,80 | 4,65±0,19 ^{**} | 5,14±0,27 |
| I | 18,89±3,52 ^{***/xxx} | 24,40±7,54 ^{***/xxx} | 37,14±0,92 ^{**} | 43,62±2,39 |
| D2 | 1,35±0,03 ^{*/x x/^^} | 1,42±0,05 | 1,47±0,02 | 1,48±0,02 |

Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx - значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия между 1 и 2 группой; ***- p<0,001, **- p<0,01, *- p<0,05.

В 1 и 2 группах наблюдения выявлены те же тенденции по показателям микроциркуляции М, Kv, Ам, Аэ, РКК, I и Но, что и в основной группе. Вместе с тем, отмечен ряд особенностей, характерных для каждой из этих групп. Так, коэффициент вариации микрокровотока был достоверно ниже в группе больных ИП+АГ (5,45±0,26) по сравнению с группой ИП без АГ (7,60±1,01), группами сравнения и контроля, что говорит о более выраженном снижении общей напряженности регуляции кровотока в 1 группе. Более низкие показатели Аэ в группе ИП+АГ свидетельствуют о процессах декомпенсации и истощении защитных механизмов при компенсаторном повышении данного показателя в группе ИП без АГ и группе сравнения. Показатель ИДП в основной группе пациентов с ИП имел тенденцию к снижению, а в группе ИП+АГ выявлено его достоверное уменьшение на 27,2% относительно группы ИП без АГ, на 28,7% относительно группы сравнения и на 22% относительно группы контроля.

Максимальное значение показателя РКК было отмечено во 2 группе пациентов (150,54±7,60), что достоверно (p<0,001) на 5,2% превышало данный показатель в 1 группе наблюдения. Данная особенность отражает более выраженные компенсаторные механизмы у пациентов с ИП, не имеющих сопутствующую АГ. У больных ИП в сочетании с АГ показатель корреляционной размерности D₂ имел самое низкое значение (1,35±0,03), достоверно отличающееся не только от групп сравнения и контроля, но и от

2 группы наблюдения. Таким образом, у пациентов на ранних стадиях ИП в сочетании с АГ отмечены более глубокие нарушения процессов микроциркуляции по данным ЛДФ в сравнении с больными ИП без сопутствующей АГ.

В группе больных ИП с высоким риском развития тромбозов отмечено снижение показателей D_2 на 5,6% и $Но$ на 13,5% в сравнении с группой с низким риском. Внутри 1 группы наблюдения у пациентов с высоким риском отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение не только показателей D_2 , $Но$, как в основной группе, но и показателя M , что говорит о более глубоких расстройствах микроциркуляции в группе больных ИП с сопутствующей АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов.

При II стадии у пациентов с ИП в сочетании с АГ выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение показателей M и ИДП при достоверности ($p < 0,01$) различий по показателю $Ан$ в данных группах. Сочетание более высокого показателя $Ан$ с уменьшением M у пациентов ИП+АГ со II стадией свидетельствует о более выраженных процессах спазмирования артерио-венулярных анастомозов и снижении их колебательной активности.

Отмечено статистически значимо ($p < 0,05$) более низкое значение D_2 в группе больных со 2 степенью АГ ($1,34 \pm 0,05$) в сравнении с группой больных ИП без АГ ($1,42 \pm 0,05$). Снижение показателя корреляционной размерности отражает более глубокие нарушения механизмов регуляции микрососудов у больных ИП+АГ со 2 степенью АГ в отличие от группы пациентов с 1 степенью АГ.

У пациентов с ранними стадиями ИП величина вязкости плазмы была статистически значимо ($p < 0,001$) выше на 14,3%, чем в группе контроля. Относительная вязкость крови у больных ИП достоверно ($p < 0,05$) оказалась больше на 24,5% относительно группы контроля. Более высокие значения вязкости цельной крови по сравнению с группой контроля диагностированы как при снижении скорости сдвига от 300 до 5 с^{-1} , так и при увеличении скорости сдвига от 5 до 300 с^{-1} , при этом само по себе поведение гемореологической кривой у пациентов с ИП подобно таковому в группе контроля. У больных ИП выявлены особенности, проявляющиеся в более длительном сохранении неньютоновского поведения крови при увеличении нагрузки вплоть до 300 с^{-1} по сравнению с группой контроля. По данным литературы (Баталова Е.А., 2010), с увеличением неньютоновости крови эффективность доставки кислорода снижается, что имеет место у наблюдаемых нами пациентов.

При снижении скорости сдвига процесс образования эритроцитарных агрегатов у больных ИП начинается позже, чем в контрольной группе, но происходит более интенсивно, а последующая дезагрегация эритроцитов при увеличении скорости сдвига затруднена, что подтверждается значениями индекса агрегации эритроцитов (таблица 3).

Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение ИАЭ в группе больных ИП на 9,7% при увеличении скорости сдвига и на 9,4% при уменьшении скорости сдвига относительно группы контроля.

У пациентов с ИП на фоне уменьшения скорости сдвига получено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ИДЭ на 2,6% по сравнению с группой контроля. А статистически значимо ($p < 0,05$) более высокий ИДЭ в группе больных ИП ($2,15 \pm 0,37$), полученный при нарастании скорости сдвига, свидетельствует о наличии гидродинамически

устойчивых эритроцитарных агрегатов даже при высоких скоростях сдвига, а также и об общем ухудшении деформируемости эритроцитов не зависимо от направления изменения сдвиговой нагрузки.

Таблица 3 - Сравнение значений ИАЭ и ИДЭ между группами и в зависимости от направления измерения

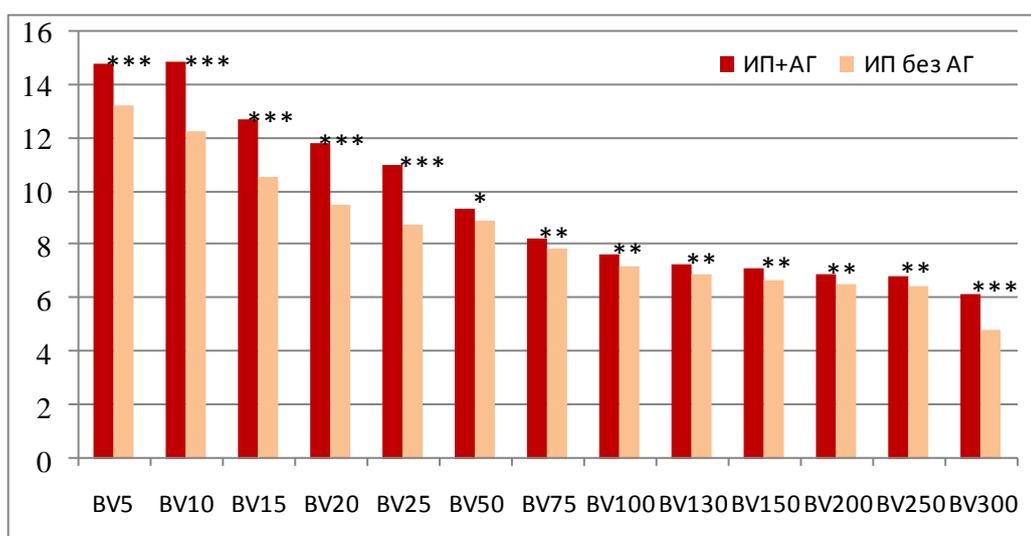
| Показатель | Направление изменения скорости сдвига | | | |
|------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Пациенты с ИП | | Группа контроля | |
| | 300 \rightarrow 5 c^{-1} | 5 \rightarrow 300 c^{-1} | 300 \rightarrow 5 c^{-1} | 5 \rightarrow 300 c^{-1} |
| ИАЭ | 1,81 \pm 0,06*** | 1,91 \pm 0,05*** | 1,64 \pm 0,02 | 1,67 \pm 0,02 |
| ИДЭ | 1,13 \pm 0,01* | 2,15 \pm 0,37** | 1,1 \pm 0,01 | 1,09 \pm 0,01 |

Примечание: ***/*** - значимость различия с группой контроля;

***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

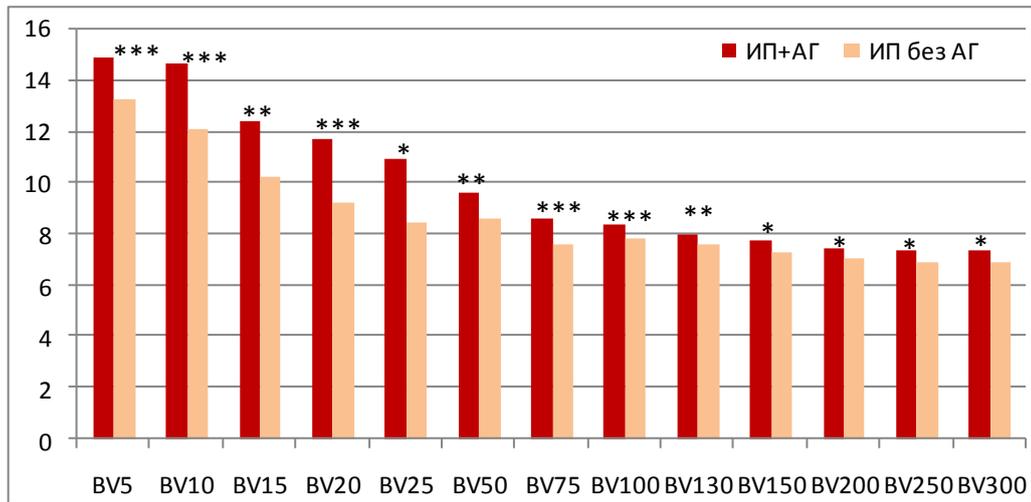
Обнаружено статистически значимое ($p < 0,01$) нарастание значений вязкости крови в диапазоне увеличения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 c^{-1} (на 9%), 15 c^{-1} (на 11,6%), 300 c^{-1} (на 19%) и в диапазоне уменьшения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 c^{-1} (на 9%), 15 c^{-1} (на 12,3%) у пациентов со II стадией ИП относительно больных с I стадией. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение на 13% относительной вязкости крови и на 17,7% ИАЭ у больных ИП со II стадией заболевания в сравнении с больными I стадией.

Зафиксированы более высокие значения вязкости цельной крови в группе больных истинной полицитемией в сочетании с АГ по сравнению с группой ИП без АГ при увеличении (рисунок 4) и при уменьшении скорости сдвига (рисунок 5).



Примечание: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Рис. 4. Данные вязкостных свойств крови в группе больных ИП+АГ и ИП без АГ при увеличении скорости сдвига.



Примечание: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Рис. 5. Данные вязкостных свойств крови в группе больных ИП+АГ и ИП без АГ при уменьшении скорости сдвига.

При проведении корреляционного анализа показателей микроциркуляции с показателями общего анализа крови выявлена корреляционная взаимосвязь показателя Ам с MCV ($r=0,45$, $p < 0,05$) и со средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r=0,37$, $p < 0,05$). У показателя Аэ установлена положительная корреляционная взаимосвязь с уровнем эритроцитов ($r=0,32$, $p < 0,05$). Найденные взаимосвязи позволяют рассматривать показатели ЛДФ в качестве параметров, отражающих выраженность пролиферативных изменений при ИП, и использовать их для мониторинга течения заболевания.

При анализе корреляционных взаимосвязей уровней эндотелина-1 и фактора Виллебранда с показателями микроциркуляции в группе наблюдаемых пациентов выявлены следующие достоверные корреляции. Уровень ЭТ-1 имеет достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи с показателями I ($r=-0,23$, $p < 0,05$) и Но ($r=-0,25$, $p < 0,05$). Фактор Виллебранда имеет достоверные ($p < 0,05$) отрицательные и положительные корреляционные взаимосвязи со следующими показателями микроциркуляции: М ($r=-0,3$, $p < 0,05$), Kv ($r=-0,33$, $p < 0,05$), Ам ($r=-0,32$, $p < 0,05$), I ($r=-0,42$, $p < 0,05$), РКК ($r=0,31$, $p < 0,05$). Таким образом, по мере увеличения уровня фактора Виллебранда, а значит и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, у больных ИП происходит снижение показателей М, Kv, Ам, I и увеличение РКК.

Показатель нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, Аэ имеет достоверную положительную корреляционную взаимосвязь со следующими показателями вязкости крови: измеренными при увеличении сдвиговой нагрузки значения вязкости крови при скоростях сдвига 50 c^{-1} ($r=0,42$, $p < 0,05$), 75 c^{-1} ($r=0,38$, $p < 0,05$), 100 c^{-1} ($r=0,32$, $p < 0,05$), и при уменьшении сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 50 c^{-1} ($r=0,41$, $p < 0,05$), 75 c^{-1} ($r=0,39$, $p < 0,05$), 130 c^{-1} ($r=0,32$, $p < 0,05$). Данные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о том, что показатель Аэ у больных ИП увеличивается по мере ухудшения процессов агрегации и деформируемости эритроцитов.

ИДП отрицательно коррелировал на фоне увеличения сдвиговой нагрузки - со значениями ВК при скоростях сдвига 10 c^{-1} ($r=-0,38$, $p < 0,05$), 15 c^{-1} ($r=-0,34$, $p < 0,05$), на

фоне снижения нагрузки - с ИАЭ ($r=-0,32$, $p<0,05$), со значениями ВК при скоростях сдвига 10 с^{-1} ($r=-0,36$, $p<0,05$), 15 с^{-1} ($r=-0,33$, $p<0,05$). У больных ИП увеличение значений ВК при низких скоростях сдвига и ИАЭ, отражающее присутствие крупных клеточных агрегатов, ассоциировано со снижением реактивности сосудистой стенки.

Нами проанализирована взаимосвязь наличия или отсутствия АГ у больных ИП с уровнем риска развития тромботических осложнений. Проведен тест хи-квадрат Пирсона для кросс-таблиц (тест независимости показателей), который отклонил гипотезу независимости с максимальным уровнем значимости $p=0,00002$. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что у больных на ранних стадиях ИП риск развития тромботических осложнений значимо зависит от наличия АГ.

Проведен ROC-анализ бинарной классификации «наличие/отсутствие» эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП. В результате построения модели бинарной логистической регрессии установлено, что значимый вклад в переменную, отражающую наличие/отсутствие эндотелиальной дисфункции, вносят следующие показатели микроциркуляции: М, Kv, Am, Sm, РКК. С помощью метода математического моделирования для интерпретации полученных результатов нами был введен ЭД-индекс микроциркуляции, рассчитанный на основе логистической функции $f(y)=1/(1+e^{-y})$, где $y=\beta_0 + \beta_1M + \beta_2Kv + \beta_3Am + \beta_4Sm + \beta_5PKK$. Результаты проведенного ROC-анализа по ЭД-индексу показали отличное качество диагностики на исследуемой выборке: чувствительность 87% и специфичность 96% (рисунок 6).

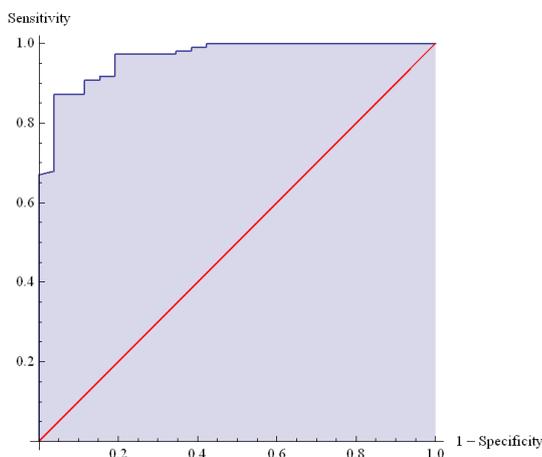


Рис. 6. ROC-кривая (ЭД/ЭД-индекс микроциркуляции у больных ИП).

Разработанная нами математическая модель легла в основу способа оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией (удостоверение на рационализаторское предложение № 338 от 04.02.2016 г.).

Также проведен ROC-анализ бинарной классификации «низкий/высокий» риск тромбообразования у больных ИП по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП (Но), биохимическим маркерам дисфункции сосудистого эндотелия (фактор Виллебранда) и факту наличия АГ. Для интерпретации полученных результатов был введен РТ-индекс, рассчитанный с помощью метода математического моделирования на основе логистической функции $f(y)=1/(1+e^{-y})$, где $y=\beta_0 + \beta_1АГ + \beta_2Но + \beta_3фВ$. РТ-индекс можно интерпретировать как вероятность развития тромботических

осложнений у больных ИП. Результаты проведенного ROC-анализа по РТ-индексу показали очень хорошее качество диагностики на исследуемой выборке: чувствительность 80% и специфичность 79% (рисунок 7).

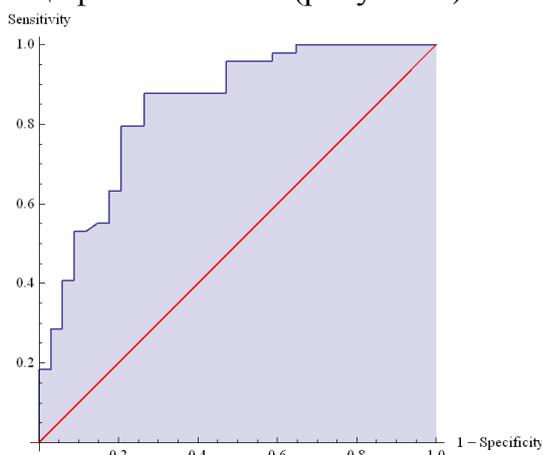


Рис. 7. ROC-кривая (РТ/РТ-индекс у больных ИП).

Данная математическая модель легла в основу программы для ЭВМ для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с ИП (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2016618467 от 01 августа 2016 года). Полученные в ходе обследования больного показатели вносятся в компьютерную программу, которая автоматически выдает значение РТ-индекса на шкале от 0% до 100% и показывает вероятность развития тромботических осложнений у конкретного пациента.

На основании полученных результатов разработан алгоритм обследования пациента с предварительным диагнозом ИП. Включение в алгоритм обследования больных ИП метода ЛДФ будет способствовать выявлению признаков наличия эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях заболевания, определению риска развития тромботических осложнений с учетом уровня фактора Виллебранда и наличия АГ с целью выбора тактики ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы):

1. У больных на ранних стадиях истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией выявлена дисфункция сосудистого эндотелия, проявляющаяся достоверным увеличением уровня фактора Виллебранда ($173,27 \pm 1,10\%$) и эндотелина-1 ($2,63 \pm 0,33$ фмоль/мл) относительно групп сравнения ($156,54 \pm 1,35\%$ и $1,38 \pm 0,11$ фмоль/мл, соответственно) и контроля ($103,35 \pm 4,87\%$ и $1,19 \pm 0,14$ фмоль/мл, соответственно), изменениями процессов микроциркуляции (спастический тип микроциркуляции, снижение количества нормально функционирующих капилляров, уменьшение активности всех регуляторных механизмов) и гемореологическими особенностями.
2. Гемореологический профиль пациентов с ранними стадиями истинной полицитемии характеризовался более высокими, чем в группе контроля, значениями вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига с выраженной степенью

неньютоновости, гиперагрегацией эритроцитов со снижением способности к дезагрегации и деформируемости. Выявленное достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя S-PECAM ($9,17 \pm 0,23$ нг/мл) по сравнению с группой контроля ($7,95 \pm 0,50$ нг/мл), свидетельствующее об усилении процессов ингибирования механизмов тромбообразования, можно считать компенсаторной реакцией.

3. У больных на ранних стадиях истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией выявлены достоверные ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи между показателями микроциркуляции и результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия и гемореологии: уровня эндотелина-1 с относительной энтропией ($r = -0,25$); уровня фактора Виллебранда с коэффициентом вариации микрокровотока ($r = -0,33$) и индексом удельного потребления кислорода в ткани ($r = -0,42$); показателя, отражающего эндотелиальный компонент регуляции, с индексом деформируемости эритроцитов ($r = 0,3$) и значениями вязкости крови при средних и высоких скоростях сдвига; индекса дыхательной пробы с индексом агрегации эритроцитов ($r = -0,32$) и значениями вязкости крови при низких скоростях сдвига.

4. В группе больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией отмечены признаки прогрессирования эндотелиальной дисфункции по мере увеличения стадии заболевания: рост уровня эндотелина-1 на 15%, достоверное увеличение уровня фактора Виллебранда на 9%, снижение индекса дыхательной пробы на 37% в группе пациентов со IIА стадией по сравнению с I стадией заболевания. Более глубокие нарушения механизмов регуляции микрососудов у наблюдаемых больных проявлялись при 2-й степени артериальной гипертензии, что подтверждено статистически значимым ($p < 0,05$) снижением значения корреляционной размерности ($1,34 \pm 0,05$) в сравнении с группой больных без сопутствующей артериальной гипертензии ($1,42 \pm 0,05$).

5. Применение метода математического моделирования впервые позволило выявить новые данные об информативности показателя перфузии, коэффициента вариации, показателя миогенной регуляции микрососудов, индекса относительной перфузионной сатурации кислорода и резерва кровотока для определения дисфункции сосудистого эндотелия на ранних стадиях истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией (чувствительность - 87%, специфичность - 96%). Наличие артериальной гипертензии, повышение уровня фактора Виллебранда и снижение показателя относительной энтропии в разработанной нами модели связаны с высоким риском развития тромботических осложнений (чувствительность - 80%, специфичность - 79%).

6. Разработан алгоритм обследования пациентов с истинной полицитемией с учетом наличия сопутствующей артериальной гипертензии, включающий этапы оценки состояния функции сосудистого эндотелия с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии, а также определения риска развития тромботических осложнений на основании комплексных объективных данных обследования больного.

Практические рекомендации:

1. В алгоритм обследования больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией целесообразно включать неинвазивный метод лазерной

доплеровской флоуметрии в качестве дополнительного метода оценки состояния функции сосудистого эндотелия, микроциркуляторного русла и гемореологического профиля.

2. Наличие артериальной гипертензии в сочетании с повышением уровня фактора Виллебранда и снижением показателя относительной энтропии у больных на ранних стадиях истинной полицитемии следует рассматривать в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев течения заболевания с позиции высокого риска развития тромботических осложнений.

3. Разработанную компьютерную программу для определения риска развития тромботических осложнений (чувствительность - 80%, специфичность - 79%) и способ оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией рекомендуется использовать врачом-терапевтом и врачом-гематологом при постановке диагноза истинной полицитемии, а также при диспансерном наблюдении пациентов с установленным диагнозом с целью оценки дальнейшей тактики ведения пациента.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным представляется дальнейшее исследование роли параметров, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, в мониторинге течения истинной полицитемии, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, на фоне различных подходов к проводимой терапии, а также при прогрессировании заболевания, на поздних стадиях. В свою очередь, это послужит основой для дальнейших исследований эффективности проводимой терапии с использованием простого неинвазивного метода оценки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Козлова, Н.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. - №1-2. - С. 50-52.
2. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: инновационный подход к мониторингу течения заболевания (статья) / Н.С. Козлова, И.Л. Давыдкин, В.П. Захаров, А.А. Маганева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - Том 16. - № 5(4). - С. 1282-1285.
3. Козлова, Н.С. Особенности нарушений микроциркуляции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Козлова, М.Г. Бакшеев, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2015. - Том 17. - № 2(2). - С. 319-322.
4. Оценка реологических свойств крови у больных истинной полицитемией / Н.С. Козлова, И.Л. Давыдкин, Е.В. Ройтман, Л.В. Лимарева, И.М. Колесникова, С.А. Румянцев, Ю.Е. Дегтярева // Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (16-17 октября 2015года). - Самара, 2015. - С.164-165.

5. Hemorheologic trigger for VTE development in some myeloproliferative neoplasms / Eugene V. Roitman, Igor Davydkin, Irina Kolesnikova, **Natalia Kozlova**, Sergey Roumiantsev, Yulia Degtiaryova // In Abstract Book of «EUROTHROMBOSIS-2015» Summit. Como, Italy. October 1-3, 2015. - P. 72.
6. **Козлова, Н.С. Нарушения микроциркуляции у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2015. - №5-6. - С. 223-226.**
7. Особенности реологических свойств крови у пациентов с истинной полицитемией / Е.В. Ройтман, И.Л. Давыдкин, И.М. Колесникова, **Н.С. Козлова**, Л.В. Лимарева, Ю.Е. Дегтярева, С.А. Румянцев, М.Ю. Андрианова, А.В. Варданян // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2015. - №3. - С. 8-19.
8. Особенности нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами / М.Г. Бакшеев, И.Л. Давыдкин, И.И. Лосев, С.В. Булгакова, А.О. Рубаненко, **Н.С. Козлова** // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. - Москва, 2015. - С. 85-86.
9. Hemorheologic bases for thrombosis in some myeloproliferative neoplasms / E. Roitman, I. Davydkin, , **N. Kozlova**, I. Kolesnikova // Abstracts of the 62nd annual meeting of the SSC of the ISTH, Montpellier, France. May 25-28, 2016. - P. BR05.
10. Forgotten enemy. Hemorheologic disturbances can lead to thrombosis in some myeloproliferative neoplasms / E. Roitman, I. Davydkin, **N. Kozlova**, I. Kolesnikova // Abstracts of the 24th Biennial International Congress on Thrombosis - EMLTD Congress 2016, Istanbul, Turkey. May 4-7, 2016. - P. S41 (C0045).
11. **Козлова, Н.С. Микроциркуляторные нарушения у пациентов с истинной полицитемией / Н.С. Козлова // Аспирантские чтения - 2016: Материалы научно - практической конференции с международным участием «Молодые ученые - от технологий XXI века к практическому здравоохранению» / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Шукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. - Самара: ООО «Аэропринт», 2016. – С. 52-53.**
12. Мордвинова, Е.В. Особенности определения содержания гемоглобина в крови оптическим методом у пациентов с заболеваниями системы крови / Е.В. Мордвинова, **Н.С. Козлова**, В.Н. Конюхов // Аспирантские чтения - 2016: Материалы научно - практической конференции с международным участием «Молодые ученые - от технологий XXI века к практическому здравоохранению» / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Шукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. - Самара: ООО «Аэропринт», 2016. - С. 324-325.
13. Гемореологические аспекты при некоторых онкогематологических заболеваниях и их влияние на формировании состояния тромботической готовности / И.М. Колесникова, Е.В. Ройтман, И.Л. Давыдкин, **Н.С. Козлова** // Тромбоз, гемостаз и реология, 2016. - №3(67). - С. 206-207.
14. **Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции / И.Л. Давыдкин, Н.С. Козлова, И.А. Золотовская, Е.В. Ройтман // Артериальная гипертензия. - 2016. - №22(6). - С. 610-619.**

Патенты РФ на изобретения, программа для ЭВМ и рационализаторские предложения:

1. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016618467.** Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией / **Козлова Н.С.** (РФ), Давыдкин И.Л. (РФ), Наумова К.В. (РФ), Кузьмина Т.П. (РФ), Зуев Д.С. (РФ). - Заявка №2016616437, дата поступления 15 июня 2016 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 01 августа 2016 г.
2. **Удостоверение на рационализаторское предложение № 338.** Способ оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией / **Козлова Н.С.**, Давыдкин И.Л., Наумова К.В. Самарский государственный медицинский университет, дата регистрации 04.02.2016 г.

Список сокращений

АГ: артериальная гипертензия

Аэ, Ан, Ам: нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями микрососудов

ВК: вязкость цельной крови

ВП: вязкость плазмы

ИАЭ: индекс агрегации эритроцитов

ИДП: индекс дыхательной пробы

ИДЭ: индекс деформируемости эритроцитов

ИН: индекс неньютоновости

ИП: истинная полицитемия

ЛДФ: лазерная доплеровская флоуметрия

ОВК: относительная вязкость крови

ОТО: оптическая тканевая оксиметрия

М: показатель микроциркуляции крови

РКК: резерв капиллярного кровотока

ЭТ: эндотелин

ВV: вязкость цельной крови

D₂: корреляционная размерность

Но: относительная энтропия

I: индекс удельного потребления кислорода в ткани

Kv: коэффициент вариации кровотока

MCV: средний объем эритроцита

MCH: среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците

MCHC: средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе

R/S: показатель Херста

Sm: индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке