

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОЗЛОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

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

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.Л. Давыдкин

Самара, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Определение, распространенность, факторы риска развития и течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией.....	12
1.2. Особенности микроциркуляции и реологии крови в клинике внутренних болезней.....	17
1.3. Сосудистый эндотелий (строение, функции) и клиническое значение эндотелиальной дисфункции.....	25
1.4. Методы оценки состояния микроциркуляции и функции сосудистого эндотелия.....	35
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования.....	41
2.2. Клиническая характеристика обследованных групп.....	43
2.3. Методы исследования.....	48
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Особенности общего анализа крови и биохимических показателей у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией.....	59
3.2. Особенности процессов микроциркуляции у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией.....	76
3.3. Особенности реологических свойств крови, вязкости, агрегации, дезагрегации, деформируемости эритроцитов у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией.....	90
3.4. Корреляционный и ROC-анализ результатов настоящего исследования.....	102

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. 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 [48, 159]. У пациентов с артериальной гипертензией в 85% случаев развиваются сосудистые тромбозы, что, в свою очередь, повышает общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз [31, 180, 245]. Артериальная гипертензия является наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных с истинной полицитемией (ИП), встречаясь примерно в 60-80% случаев [1, 68, 129].

Тромботические осложнения у больных истинной полицитемией представляют важную проблему. Уже при постановке диагноза тромбозы в анамнезе выявляются у 12-39% больных [136, 233]. Истинной полицитемией преимущественно болеют люди старшего возраста. В молодом возрасте заболевание имеет более тяжелое течение. Кумулятивный риск тромботических осложнений у молодых пациентов составляет 14% при длительности истинной полицитемии более десяти лет [244].

В литературе представлены данные о том, что вероятность возникновения клинически значимых тромбозов у больных истинной полицитемией составляет от 1,8% до 10,9% в год в зависимости от факторов риска [264]. Своевременная диагностика развившихся тромботических событий у пациентов с истинной полицитемией в ряде случаев затруднена. Так, например, тромбозы абдоминальных сосудов, составляющие 10% в структуре венозных тромботических осложнений при ИП, имеют сложную для диагностики клиническую картину и нередко встречаются среди первых проявлений заболевания [138].

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% [226].

Прогноз течения истинной полицитемии в большинстве случаев зависит от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, они являются основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных [152, 210].

Степень разработанности темы. Поскольку, благодаря достижениям современной терапии, медиана продолжительности жизни больных истинной полицитемией приблизилась к популяционной, кардиоваскулярные осложнения вышли на первый план в качестве одной из основных причин инвалидизации и преждевременной смерти, определяя прогноз у данной категории больных. При истинной полицитемии риск тромбообразования существенно возрастает. Согласно триаде Вирхова, одной из патогенетических причин являются изменения характеристик потока крови, которые могут послужить триггером для развития тромботических осложнений [40, 216].

Гемодинамические нарушения у больных истинной полицитемией связаны с увеличением массы эритроцитов, объема циркулирующей крови, гипертромбоцитозом. 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 у больных артериальной гипертензией способствует инициации апоптоза эндотелиоцитов, усилению адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, развитию эндотелиальной дисфункции [109, 146, 223].

В литературе представлено небольшое количество результатов ряда исследований, подтверждающих факт наличия отдельных показателей эндотелиальной дисфункции у больных АГ, ассоциированной с ИП. 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» (свидетельство о государственной регистрации №2016618467 от 01 августа 2016 года). 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). Получено удостоверение на рационализаторское

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

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 был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Для достижения поставленной в работе цели обследованы 83 пациента с ИП, из них 56 больных с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией 1 и 2 степени в возрасте от 40 до 70 лет (1 группа наблюдения), 27 пациентов с ИП без АГ (2 группа). Группа сравнения- 26 пациентов с АГ 1 и 2 степени, сопоставимые по полу и возрасту, группа контроля - 26 человек (практически здоровые люди).

Диагноз ИП (код по МКБ-10 D45) у всех пациентов был верифицирован согласно ВОЗ-критериям (2008). АГ оценивали по классификации Европейского общества кардиологов (2007) / Всероссийского научного общества кардиологов (2008).

Использован комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод ЛДФ, иммунологических и статистических методов исследования. На основании анализа полученных результатов сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

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.

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.

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».

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной по объему выборкой исследуемой группы пациентов с ИП, хорошо подобранными группами сравнения, современными высоко информативными методами, использованными при выполнении диссертационного исследования. 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. 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.

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).

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, распространенность, факторы риска развития и течения истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией

Истинная полицитемия (ИП, первичная полицитемия, эритремия, болезнь Вакеза) представляет собой хроническое прогрессирующее клональное миелопролиферативное заболевание. ИП характеризуется гиперпролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, приводящей к гиперволемии, повышению вязкости крови, развитию нарушений процессов микроциркуляции и явлениям гиперметаболизма. В ранней (эритремической) фазе заболевания появляется спленомегалия, в дальнейшем развивается анемия и миелофиброз (фаза истощения кроветворения). Согласно Клиническим рекомендациям Национального гематологического общества 2014 г. истинная полицитемия характеризуется преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, а также тромбоцитозом, лейкоцитозом, независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции [70].

ИП относится к редким заболеваниям. Согласно данным Orphanet, ежегодная заболеваемость в мире составляет от 1 на 36000 до 1 на 100000 населения, а распространенность - 1/3300. Показатель заболеваемости в Российской Федерации составляет 0,6-1,7 на 100000 населения в год. Среди пациентов с ИП чаще встречаются мужчины, чем женщины (1,2 к 1, соответственно). Средний возраст больных составляет 60 лет, однако, следует отметить, что у молодых пациентов заболевание протекает тяжелее [34, 37, 130].

По данным Рыбас А.В. (2016), непосредственные причины заболевания неизвестны, однако существуют данные о генетической предрасположенности в некоторых семьях [130]. В работах Ватутина Н.Т. с соавторами (2012) отмечено, что более чем через 120 лет после первого описания Л. Вакезом истинной полицитемии этиология остается неясной, и нет убедительных доказательств, демонстрирующих тесную взаимосвязь развития заболевания и воздействия

факторов окружающей среды [59]. Тем не менее, в ряде исследований к этиологическим факторам истинной полицитемии были отнесены: воздействие ионизирующего излучения, химические мутагены (что объясняет рост заболеваемости ИП у жителей Японии после атомных бомбардировок, а также среди рабочих химических заводов) [46, 268].

В основе патогенеза данного заболевания лежит дефект на уровне полипотентной стволовой клетки с повышенной продукцией аномального клона с преимущественным ростом эритроидных клеток-предшественников. Открытие в 2005 году мутации в тирозинкиназе JAK2 (JAK2V617F) гранулоцитов стало важным достижением в понимании патогенетических механизмов ИП [176, 182, 270]. Указанная мутация - основная причина клональной пролиферации неопластически трансформированной стволовой гемопоэтической клетки. Почти все больные являются носителями данной (JAK2V617F) или другой функционально сходной мутации [94]. Открытие мутации гена JAK2 в качестве молекулярной основы патогенеза ИП стало пусковым моментом для разработки препаратов целенаправленной (таргетной) терапии [60].

Больные истинной полицитемией составляют одну из самых больших групп среди пациентов гематологических клиник. ИП характеризуется увеличением в общем анализе крови количества эритроцитов, повышением уровня гемоглобина и гематокрита, при этом также может повышаться количество лейкоцитов и тромбоцитов. Это заболевание относится к доброкачественным опухолям системы кроветворения. Плеторический синдром, развивающийся вследствие гиперпродукции эритроцитов, обуславливает основные клинические проявления в начальной стадии заболевания. Он включает в себя эритроцианотическую окраску кожи лица, видимых слизистых оболочек, верхней половины туловища, ладоней, ногтевых лож, кожный зуд, усиливающийся после водных процедур. По данным объективного обследования, у больных в 60% случаев выявляется артериальная гипертензия (АГ), в 75% - спленомегалия, в 30% - гепатомегалия [1, 68, 129]. В ходе прогрессии заболевания помимо эритроцитоза появляются лейкоцитоз и тромбоцитоз, сопровождающийся при этом и качественными нарушениями

тромбоцитов [248]. Данные патологические изменения также усугубляют нарушения процессов микроциркуляции, что в свою очередь приводит к развитию как артериальных, так и венозных тромбозов, являющихся частой причиной летальных исходов у больных.

Прогноз течения истинной полицитемии в большинстве случаев зависит от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, они являются основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных [131, 136, 152, 210]. 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% [226].

Пациенты с ИП могут сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность в течение многих лет [104, 116]. Благодаря успехам современного лечения продолжительность жизни больных ИП приблизилась к популяционной, а кардиоваскулярные осложнения рассматриваются в качестве основных причин инвалидизации и преждевременной смерти, определяющих течение и прогноз основного заболевания. Как и при любом онкологическом заболевании, при ИП риск тромбообразования существенно возрастает. Согласно триаде Вирхова, одной из патогенетических причин являются изменения характеристик потока крови, которые могут послужить триггером для развития тромботических осложнений [40, 216].

По данным Kwaan Н.С. с соавторами (2003), в развитие тромбоза при ИП вовлечено несколько факторов: повышение гематокрита, тромбоцитоз, нарушение фибринолитической активности, активация тромбоцитов, активация лейкоцитов, эндотелиальные повреждения, взаимодействие тромбоцитов и эндотелия, различные формы терапии и повышение в целом вязкости крови. Последнее рассматривается в качестве ведущего фактора [223].

В настоящее время стратификация риска развития тромботических событий у пациентов с ИП предназначена для оценки вероятности развития тромбогеморрагических осложнений, а не для оценки выживаемости или риска трансформации заболевания в острый лейкоз или миелофиброз, также вносящих

вклад в структуру смертности и инвалидизации [196, 208]. Возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе у больных ИП, по данным когортных исследований, являются наиболее устойчивыми факторами риска развития тромботических осложнений [261]. Также у пациентов с ИП необходимо учитывать и общие факторы риска для сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [196, 261].

В 2014 году Меликян А.Л. с соавторами [70] предложена стратификация по группам риска тромбогеморрагических осложнений при истинной полицитемии, где возраст пациентов старше 60 лет, наличие тромбозов в анамнезе, а также сердечно-сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, курение) являются основными критериями отнесения пациентов с ИП к одной из следующих категорий: низкий (0 факторов риска), промежуточный (1 фактор риска - сердечно-сосудистые заболевания) или высокий (1-2 фактора риска - возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе, независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска).

В ряде исследований отмечено, что у больных ИП вклад уровня тромбоцитов в развитие тромбозов не доказан. При этом повышение уровня тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ увеличивает риск геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [130, 175, 259]. Влияние лейкоцитоза на развитие тромботических осложнений также однозначно не доказано.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании CYTO-RV (Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera) с включением 365 больных ИП показано, что частота смерти от сердечно-сосудистых и тромботических осложнений у больных при достижении целевого уровня гематокрита менее 45 % в 4 раза ниже в сравнении с группой пациентов с уровнем гематокрита 45-50 % [258].

Исследования, проведенные в последние годы целым рядом авторов показали, что снижение уровня гематокрита менее 45 % приводит к уменьшению

смертности от сердечно-сосудистой патологии и тромботических осложнений. При этом плохо контролируемый гематокрит вызывает повышение риска тромботических осложнений за счет увеличения вязкости крови, уменьшения возврата крови через венозную систему и увеличения адгезии тромбоцитов [189, 213, 214, 235].

Такое заболевание системы крови, как истинная полицитемия, вполне может рассматриваться в контексте сердечно-сосудистой патологии ввиду частоты развития у данных пациентов различных тромботических осложнений [68, 129, 176].

Среди пациентов с ИП самым частым проявлением сердечно-сосудистой патологии является артериальная гипертензия, встречающаяся у 60 % - 80 % больных и возникающая на любом этапе заболевания, в том числе в период клинико-гематологической ремиссии [45, 86, 129, 267]. Ключевой концепцией современной науки в области профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии является изучение факторов риска, к наиболее важным из них относят артериальную гипертензию. АГ остается одной из важнейших причин инсультов, по частоте которых Россия занимает одно из первых мест в мире [48]. Ена Я.М. с соавторами (1994) в своих исследованиях показали, что при артериальной гипертензии в 85 % случаев развиваются сосудистые тромбозы [31]. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз [180, 245]. Однако патофизиологические механизмы, лежащие в основе повышения артериального давления, остаются мало изученными, а профилактика осложнений АГ является одной из самых важных медицинских проблем [49, 106].

Артериальная гипертензия у пациентов с ИП служит отягощающим фактором по риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Многие исследователи отмечают высокую распространенность тромбогеморрагических осложнений среди больных ИП, имеющих сопутствующую АГ [4, 46, 89, 226, 241, 254].

ИП способствует развитию АГ и усугубляет ее течение [51]. Развитие гемореологических нарушений, увеличение объема циркулирующих эритроцитов, гематокрита, значений вязкости цельной крови, а также изменения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза лежат в основе формирования артериальной гипертензии у больных истинной полицитемией. Сама АГ является независимым фактором риска возникновения тромботических и цереброваскулярных осложнений, вызывающим изменения морфологии и функционального состояния эндотелия, что ухудшает прогноз и отягощает течение артериальной гипертензии при истинной полицитемии [10, 217].

Все чаще в работах исследователей делается акцент на поиск и обсуждение новых диагностических подходов при ИП, в том числе связанных с риском развития сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [216, 266].

1.2. Особенности микроциркуляции и реологии крови в клинике внутренних болезней

Микроциркуляция - фундаментальный биологический процесс, определяющий конечную цель функционирования системы кровообращения - трофическое обеспечение тканей и поддержание тканевого метаболизма [134].

Первые упоминания о процессах микроциркуляции появились в работах профессора Marcello Malpighi 1661 года, когда им были описаны капилляры на препарате легких лягушки [134]. Однако определение самого понятия «микроциркуляция» было сформировано лишь в 1954 году, когда в США была организована первая конференция по физиологии и патологии микроциркуляции. Выделение этого термина стало необходимым в связи с назревшей актуальностью выделения специальной области знаний о механизмах и путях движения жидкостей в микроциркуляторном русле [78].

Микроциркуляторное русло является мельчайшей функциональной единицей сосудистой системы и состоит из микрососудов, окружающих тканевые и паренхимальные клетки, снабжающих их микронутриентами и освобождающих от продуктов метаболизма. Эта система представлена артериолами,

кровеносными капиллярами, венами, лимфатическими капиллярами и интерстициальным пространством. Существуют разнообразные факторы, влияющие на микроциркуляцию посредством изменения диаметра микрососудов, например, местные механизмы регуляции, включающие миогенный, метаболический и сдвиговый стресс и позволяющие приспособить кровоток к изменяющимся потребностям тканей. Функция механизмов нервной регуляции состоит в поддержании системного артериального давления за счет изменения ОПСС и емкости венозных сосудов. Таким образом, отмечается наличие двух противоположных систем, регулирующих процессы микроциркуляции: местная регуляция, которая обеспечивает поддержание кровотока на уровне, необходимом для нормального функционирования каждого органа, и нервная регуляция, которая может ограничить кровоснабжение тканей за счет централизации кровотока для обеспечения оптимального кровоснабжения жизненно важных органов. Как известно, процессы обмена веществами между кровью и тканями происходят на всем протяжении микроциркуляторного русла, а значительное количество кислорода поступает из крови в ткани через стенку артериол. Однако для осуществления процессов обмена нутриентов, гормонов и побочных продуктов метаболизма лучше всего приспособлены капилляры, имеющие большую площадь поверхности, тонкую стенку и высокую проницаемость, состоящие из одного слоя эндотелиальных клеток [114].

Благодаря интересу современных исследователей к изучению системы микроциркуляции крови были сформированы определенные представления о регуляторных механизмах в системе микроциркуляции, разработана методическая база проведения клинико-функциональных исследований микроциркуляции, выявлены индивидуально-типологические особенности микроциркуляции, обусловленные различным соотношением активных и пассивных механизмов модуляции тканевого кровотока, дана характеристика разных форм расстройств микроциркуляции - гиперемической, спастической, спастико-атонической, застойной и стазической, а также предложена классификация степеней расстройств микроциркуляции, включающая четыре степени недостаточности

тканевого кровотока [66, 73]. Существует большое разнообразие в организации микрососудистой системы различных органов, а также в эффективности местных и нейрогормональных механизмов регуляции [143]. В пределах последовательно расположенных участков одного и того же сосудистого русла может наблюдаться значительная вариабельность механизмов регуляции. В ходе исследования, посвященного оценке функциональных изменений микрососудистого русла у практически здоровых лиц различного возраста, было установлено, что с возрастом наблюдается угнетение активных механизмов регуляции микрокровотока за счет эндотелиальных и миогенных компонентов [23]. При патологических состояниях изменения микроциркуляции возникают задолго до появления симптомов заболевания, а исчезают позже достижения ремиссии или выздоровления, поэтому оценка состояния микроциркуляторного русла несет ценную диагностическую информацию в комплексе клинических данных [104, 110].

Имеется ряд научных исследований, посвященных изучению особенностей микроциркуляции у больных артериальной гипертензией [17, 75, 113, 155], где показано, что пациенты с ГБ могут иметь существенные различия по функциональному состоянию микрососудов кожи. Оценка исходного статуса регуляторных механизмов на уровне микрососудистого русла кожи может быть потенциально полезной для индивидуального подбора антигипертензивной терапии.

Более четверти века назад в работе Slack S.M. с соавторами (1987) гемореологическим расстройствам отводится главенствующая роль в патогенезе микроциркуляторных нарушений [253]. Данный факт подтверждается и тем, что в зоне микроциркуляции наиболее тесно связаны процессы свертывания крови с ее реологическими свойствами [76]. Вместе с тем, в исследованиях ряда авторов [112, 132] патогенез микроциркуляторных нарушений изучен более широко, и помимо гемореологических изменений в нем указаны центральные и периферические механизмы микрогемодинамики.

Под реологией крови понимают ее текучесть, обусловленную функциональным состоянием форменных элементов крови (подвижность, деформируемость, агрегационная активность эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), вязкостью крови (концентрация белков и липидов), осмолярностью (концентрация глюкозы) [58]. Ключевая роль в формировании реологических параметров крови принадлежит форменным элементам, прежде всего эритроцитам, которые составляют 98% [55].

Прогрессирование любого заболевания сопровождается морфологическими и функциональными изменениями форменных элементов крови, например, эритроцитов, мембраны которых представляют модель молекулярной организации плазматических мембран. Агрегационная активность и деформируемость эритроцитов - это важнейшие компоненты в процессах микроциркуляции, зависящие во многом от структурной организации их мембран [64, 150].

Существенное значение для эффективной тканевой перфузии имеет оптимальная деформируемость эритроцитов. Муравьевым А.В. с соавторами (2008) было выявлено, что в физиологических условиях, при долговременной адаптации к мышечным нагрузкам, она повышена на 12-22 %. Тогда как при патологии, например, при сахарном диабете, отмечалась сниженная деформируемость эритроцитов [7]. В исследованиях Соколовой И. А. (2010) приведены данные о функциональных последствиях дисбаланса в системе агрегации-деагрегации эритроцитов, свидетельствующие о необходимости дальнейшего углубленного изучения механизмов этого процесса и его учета при заболеваниях, сопровождающихся микроциркуляторными нарушениями [140]. Лейкоциты, обладающие низкой способностью к деформации, также вносят большой вклад в гемореологию за счет депонирования на уровне микроциркуляторного русла и влияния на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Отметим, что важную роль в клеточно-гуморальном взаимодействии систем гемостаза играют тромбоциты. Уже на ранних стадиях артериальной гипертензии, по данным литературы, происходит нарушение

функциональной активности тромбоцитов, проявляющееся повышением их агрегационной активности, чувствительности к индукторам агрегации. Исследователями отмечено, что у больных АГ отмечается качественное изменение тромбоцитов под действием повышения уровня свободного кальция в плазме, что коррелирует с величиной систолического и диастолического артериального давления [55, 164].

Нарушение реологии крови вследствие повышенной агрегации клеток или нарушения деформируемости ведет к блокаде микроциркуляции, нарушению гемодинамики во внутренних органах, что является типовым механизмом большинства патологических процессов. В своем руководстве по гематологии еще в 1985 году академик А.И. Воробьев называет нарушения реологии крови «...механизмом, который при значительной выраженности и распространенности знаменует трансформацию этого изначально адаптивного и защитного феномена в смертельно опасную катастрофу». Левиным Г.Я. с соавторами (2011) на основе проведенных исследований сделан вывод о существенном вкладе гемореологических и гемостазиологических нарушений в расстройства микроциркуляции [84].

Нарушения реологических свойств крови и дисфункция эндотелиального компонента микрогемодинамики - распространенные патологические процессы, формирующиеся в патогенезе многих кардиоваскулярных, пульмонологических, неврологических и ревматологических заболеваний [27, 144, 148, 149, 151, 190, 211, 224, 247, 249]. К настоящему времени, как зарубежными, так и отечественными авторами достигнуты существенные успехи в создании принципиально новых подходов к исследованию реологических свойств крови, диагностике и коррекции гемореологических нарушений в клинической практике [41, 125, 157, 191, 215].

Вязкость крови является одной из интегральных характеристик микроциркуляции, существенно влияющих на гемодинамические параметры. Она определяется как отношение напряжения сдвига к скорости сдвига и измеряется в мПа/с [15]. Вязкость крови зависит от множества факторов, среди которых

гематокрит, вязкость плазмы (ВП), характеристики эритроцитов, геометрические особенности сосудов [8]. В основе синдромов гипервязкости лежат нарушения реологических свойств крови с последующей блокадой капиллярного кровотока. Среди синдромов гипервязкости выделяют 4 главных группы: увеличение количества клеток крови (главным образом, эритроцитов), увеличение концентрации белка в плазме или появление больших количеств моноклональных белков, увеличение внутренней эритроцитарной вязкости или изменение механических свойств мембраны эритроцита, увеличение эритроцитарной агрегации (формирование стойких агрегатов) [126]. С гемодинамической точки зрения, развитие синдрома гипервязкости способно (по механизму обратной связи) замедлять поток крови или даже останавливать его полностью, создавая ишемию тканей и способствуя развитию тромбоза. Развитие синдрома гипервязкости также приводит к уменьшению транспорта кислорода и пропорционально отношению гематокрита к вязкости крови [126, 256].

Кровь, как неньютоновская жидкость, может изменять эффективность доставки кислорода в зависимости от условий течения и сдвига [257]. С увеличением неньютоновости крови эффективность доставки кислорода снижается. Как показала в своих исследованиях Баталова Е.А. (2010), усиление процессов агрегации сочетается с повышением значений вязкости крови при низких скоростях сдвига (менее 10 c^{-1}), а при высоких скоростях сдвига (более 100 c^{-1}) такой связи не наблюдается. Изменение концентрации клеток приводит к варьированию текучести крови [11].

Гематокрит может изменяться как в нормальных, так и в патологических условиях. Гемоконцентрация наблюдается, например, при гипертонической болезни, полицитемии, в условиях больших потерь жидкости, физических нагрузок [92,93].

В литературе обсуждается вопрос об оптимальном гематокрите, при котором эффективность доставки кислорода будет максимальной. Согласно данным Баталовой Е.А. (2010), при увеличении гематокрита до 41-45% эффективность доставки кислорода кровью будет повышаться и достигнет

максимума, при последующем увеличении – начнет выражено снижаться [11]. Имеются данные о том, что максимальное потребление кислорода отрицательно коррелирует с величиной гематокрита [35]. Следовательно, прирост гематокрита увеличивает транспорт кислорода до определенного предела, когда гемоконцентрация приводит к выраженному повышению вязкости крови и, следовательно, приросту сопротивления кровотоку [127]. При этом небольшое повышение данного показателя может быть полезным как для оптимизации кислородтранспортной функции крови, так и для активации процесса выделения NO эндотелием для последующей регуляторной вазодилатации [234].

Изменение вязкости плазмы (ВП) - это другой механизм варьирования интегрального реологического свойства - текучести крови. Высокая ВП повышает сопротивление кровотоку в сосудистом русле, особенно в микрососудах. Однако, как показывают исследования, уменьшение вязкости крови, в том числе и с помощью гемодилюции, приводит к уменьшению функциональной плотности капилляров [234]. В работах Martini J. с соавторами (2006) отражен тот факт, что умеренное повышение вязкости плазмы ведет к повышению капиллярной перфузии, снижению ОПСС, открытию нефункционирующих капилляров, следовательно, улучшению доставки кислорода в ткани [185]. Связано это с тем, что повышение ВП вызывает активацию эндотелиоцитов с последующим выделением вазодилататорных молекул оксида азота (NO). Таким образом, вязкость плазмы является важным показателем, участвующим в поддержании оптимальной капиллярной перфузии [187].

На определенном этапе развития многих заболеваний тяжесть состояния больного определяется не только основной патологией, но и тяжестью гемореологических расстройств, которые обуславливают резистентность к терапии основного заболевания. Данная реакция организма на проводимое лечение устраняется только после нормализации реологических показателей крови. Поэтому в клинической практике необходимо расширение возможностей оценки гемореологического статуса, использование комплексного исследования с

одновременным получением вискозиметрических, агрегометрических данных, информации о деформируемости эритроцитов [39, 124, 157].

В исследованиях, проведенных различными авторами в последние годы [9, 16, 141, 145], доказано, что нарушения реологических свойств крови являются важным патогенетическим фактором в развитии многих заболеваний, получены данные подтверждающие, что периферический кровоток имеет выраженную зависимость от показателей микрореологических свойств крови. В ряде исследований были показаны особенности изменений микроциркуляции и реологии крови при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов мочевыделительной системы, системы крови, инфекционной патологии и ревматологических заболеваниях [3, 8, 50, 101, 102, 153, 163, 225].

В становлении патологического процесса при истинной полицитемии важную роль играют расстройства периферического кровообращения [38, 72]. Речь идет не только о нарушениях транспортной функции в микроциркуляторном русле, но и об изменениях транскапиллярного обмена и гемореологических особенностях, которые представляют взаимосвязанный процесс. В исследованиях Tura S. с соавторами (1983), Pearson T. C. (1987) было показано, что ИП оказывает серьезное влияние на вязкость крови, особенно при низких скоростях сдвига, и предел текучести, выраженно увеличивая их, также усиливается контакт и адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, что в совокупности создает условия для развития ишемии и тромбообразования, приводящих к окклюзированию сосудов [240, 263].

Высокий процент развития тромботических и геморрагических осложнений у больных АГ при ИП обуславливают нарушения в системе гемостаза и реологии крови [61]. В развитии тромбозов начальным этапом является образование тромбоцитарных агрегатов в сосудах. Указанные механизмы обуславливают снижение притока крови к головному мозгу, сердцу, легким, кишечнику, снижается скорость клубочковой фильтрации [251].

Непременным спутником истинной полицитемии является гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся всеми клиническими и лабораторными признаками повышенного свертывания крови [33]. Ершовой Л. И.

с соавторами (2013) в ходе проведенного исследования выявлено при ИП увеличение асимптотической вязкости крови, плазмы, скорости образования линейных агрегатов эритроцитов, нарушение процессов их дезагрегации (гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов увеличивается на 27%) [123]. При снижении в крови количества лейкоцитов наблюдается дальнейшее повышение ригидности эритроцитов, ускоряется время образования линейных агрегатов, усиливается гидродинамическая прочность агрегатов в 2,1 раза и прочность самых крупных из них. Эти изменения свидетельствуют о том, что при ИП наблюдаются микрогемореологические нарушения, патогенетически обусловленные не только полицитемически зависимыми параметрами нарушения реологии крови, как показано ранее, но и выраженным гиперагрегационным синдромом. При этом снижение количества лейкоцитов приводит к ухудшению микрогемореологических свойств крови, активации агрегации эритроцитов, снижению их дезагрегации, сладж-синдрому, что необходимо учитывать при проведении специфической терапии, включая препараты реологического действия.

Показатели состояния микроциркуляторного русла и гемореологического профиля могут служить прогностическим критерием при оценке риска развития тромботических и других осложнений истинной полицитемии: повышение величины исследуемых маркеров в 2 и более раз свидетельствует о высоком риске осложнений [93]. У каждой категории больных формируется собственная характерная гемореологическая картина, обусловленная исходной патологией. Поэтому становится очевидной диагностическая и прогностическая ценность лабораторного гемореологического мониторинга, позволяющего значительно улучшить результаты лечения [42, 111, 229].

1.3. Сосудистый эндотелий (строение, функции) и клиническое значение эндотелиальной дисфункции

В настоящее время выделяют три основных механизма системных расстройств микроциркуляции [112]: нарушения центральной гемодинамики, сопровождающиеся изменением перфузионного давления, скорости и структуры

потока крови, реологических свойств крови с последующей блокадой капиллярного кровотока и структурно-функциональные изменения эндотелия, приводящие к адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, тромбозу, увеличению проницаемости сосудов.

Большая роль в регуляции гемостаза, клеточного обмена, сосудистого тонуса отводится эндотелию сосудов. Согласно современным представлениям, эндотелий - не только монослой клеток, обеспечивающий текучесть крови, выстилающий всю кровеносную систему, но и самый большой эндокринный орган в организме человека [48, 174]. Это совокупность клеток с высокой метаболической активностью, играющая важную роль в регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови, транспортной функции клеток крови, гемостатического баланса, врожденного и приобретенного иммунитета, функции почек, сократительной активности миокарда, кровоснабжения головного мозга [43, 156, 200]. Эндотелий также контролирует диффузию воды и ионов, продуктов метаболизма, реакцию сосудистой стенки на механическое воздействие со стороны крови, артериальное давление и напряжение, создаваемое мышечным слоем сосудов. Он чувствителен к химическим и анатомическим повреждениям, приводящим к изменению агрегации и адгезии клеток крови, развитию тромбоза, формированию липидных конгломератов. Британский фармаколог Дж. Вейн, являющийся Нобелевским лауреатом, назвал эндотелий «маэстро кровообращения» [78].

Пограничное положение эндотелия между кровью и рабочими элементами органов обуславливает выполнение трех основных задач: обеспечение непрерывного обмена веществ, поддержание тромборезистентности люминарной поверхности эндотелиоцитов и участие в синтезе и метаболизме различных биологически активных веществ.

Эндотелин-1 (ЭТ-1), эндотелин-3, тромбоксан-А₂, ангиотензин-II, лейкотриены, серотонин, катехоламины, асимметричный диметиларгинин, вазопрессин - вазоактивные вещества, синтезирующиеся в эндотелии и обладающие вазоконстрикторными свойствами. К синтезирующимся в эндотелии

вазодилаторам относятся оксид азота (NO), натрийуретический пептид, простаглицлин, монооксид углерода (CO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, гистамин, кинины, ацетилхолин, АТФ, АДФ, аденозин, адреномедуллин, анандамид, нейропептиды [30, 81, 179].

Эндотелию принадлежит важная роль в регуляции тонуса сосудистой стенки. При воздействии на эндотелиальные рецепторы происходит образование вторичных медиаторов, влияющих на гладкомышечные клетки сосудов. Действие многих вазодилаторов, образующихся не в эндотелии, осуществляется посредством образования эндотелиальных факторов. Синтез в эндотелии таких веществ, как оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор и простаглицлин, обуславливает эндотелий-зависимую вазодилатацию. В свою очередь, гуморальные факторы (брадикинин, ацетилхолин) или увеличение напряжения сдвига стимулирует образование простаглицлина. Действие вазоконстрикторов в основном осуществляется непосредственно на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Также существует механизм эндотелий-зависимой вазоконстрикции путем образования в эндотелии эндотелина-1 и 20-НЕТЕ [19, 203].

Существует следующая классификация факторов эндотелия:

- постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в кровь (оксид азота, простаглицлин);
- накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена);
- образующиеся в ответ на повреждение эндотелия (эндотелин-1, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), Е-селектин и др.);
- синтезирующиеся и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, t-РА).

Кроме того, факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функции, можно разделить на несколько групп [78]:

1. Факторы сокращения (эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан, простогландин H₂) и расслабления сосудистой стенки (оксид азот, эндотелин, простаглицлин (PGI₂), эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)).

2. Факторы гемостаза (тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин - IV, эндотелин-1), оксид азота, тканевый активатор плазминогена (ТРА) и простациклин (PGI₂).

3. Факторы, влияющие на рост сосудов: стимуляторы (эндотелин-1, ангиотензин-II, супероксидные радикалы) и ингибиторы (оксид азота, простациклин (PGI₂), С-натриуретический пептид).

4. Факторы, влияющие на воспаление: стимуляторы (фактор некроза опухоли (TNF- α), супероксидные радикалы) и ингибиторы (оксид азота).

Эндотелины - эндотелиальные биологически активные пептиды, являющиеся одними из наиболее вазоактивных веществ, морфологически сопряженные с кровью и мышечной стенкой сосудов [26]. Эндотелины представлены в организме тремя изомерами (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), отличающимися между собой последовательностью расположения аминокислот. При повреждении сосудистый эндотелий вырабатывает большое количество эндотелинов, в результате чего развивается вазоконстрикция.

Основной механизм действия всех эндотелинов заключается в повышении концентрации ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимуляции всех фаз гемостаза, вазоконстрикции, утолщении стенки сосудов и уменьшении их диаметра. Большие дозы приводят к значительным изменениям системной гемодинамики: урежению частоты сердечных сокращений, снижению ударного объема сердца, увеличению сосудистого сопротивления в большом (на 50%) и малом (на 130%) кругах кровообращения [195].

В настоящее время самый изученный из эндотелинов - ЭТ-1 - представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты [5, 44, 78]. В основном образование ЭТ-1 происходит в эндотелиальных клетках при протеолитической обработке препро-ЭТ [57, 81, 204, 205], но также он может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, тканевых базофилах, гепатоцитах, эндометрии, что отличает его от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3) [47, 220]. Эндотелин-1 в

физиологических условиях действует на рецепторы эндотелиоцитов, стимулируя высвобождение факторов релаксации. Увеличение концентрации ЭТ-1 приводит к развитию вазоконстрикции, гиперпролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усилению сосудосуживающего эффекта ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эндотелин-1 также может усилить образование супероксид-аниона [250].

ЭТ-1 активирует рецепторы на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, вызывая стойкую вазоконстрикцию. Эндотелин-1 обладает в 100 раз более активным действием, чем ангиотензин II [147], оказывая непосредственное констрикторное действие на стенку не только артерий, но и вен [221]. Доказано, что после внутривенного введения ЭТ-1 происходит снижение на 90% коронарного кровотока [227]. Среди других эффектов, оказываемых эндотелином-1, можно выделить: антинатрийуретический эффект, развивающийся вследствие констрикции артерий почечных клубочков, участие в аутопаракринном контроле секреции альдостерона, адреномедулина и вазопрессина [221]. Отмечается повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ишемии, сильной гипертензии, после проведения гемодиализа, трансплантации сердца, почек, печени и костного мозга. Синтез ангиотензина II из ангиотензина I происходит вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под действием ангиотензинпревращающего фермента, основная часть которого локализуется на мембране эндотелиальных клеток. Таким образом, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к нарушению функции сосудистого эндотелия [255]. Доказана роль ЭТ-1 в ряде патологических процессов: инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, легочная и системная гипертензия, атеросклероз и др. [103, 139, 193, 228].

Ранее было показано, что изменения в системе синтеза NO и угнетение NO-синтазы, происходящие под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, являются одними из наиболее значимых последствий повреждения сосудистого эндотелия при атеросклерозе [181, 197, 236]. Развившаяся эндотелиальная дисфункция способствует вазоконстрикции,

пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накоплению в них липидов, усилению адгезии и агрегации тромбоцитов и, как следствие, тромбообразованию в сосудах [48, 170, 202]. Оказывая воздействие на эндотелиальные рецепторы, ЭТ-1 повышает выработку NO [209]. Следовательно, активация эндотелий-зависимых факторов (ЭТ-1, NO) при АГ свидетельствует об их включении в патогенез заболевания на ранних стадиях ее развития [168,169].

В ряде исследований установлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием ЭТ-1 и первичными продуктами перекисного окисления липидов, что дает основание считать окислительный стресс одной из основных причин усиления синтеза эндотелина [10, 21]. Обнаружено увеличение уровня ЭТ-1 при острой ишемии миокарда, которое может привести к существенному снижению коронарного кровотока [221]. По мнению Алмазова В.А. с соавторами (2001), у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень ЭТ-1 является предиктором тяжести течения заболевания [170]. Эндотелин-1 выступает в роли показателя, отражающего коронарный атеросклероз, развитие дисфункции эндотелия, изменения функции почек и печени [81, 230].

В клинических исследованиях показано, что уровень эндотелина-1 имеет важное прогностическое значение при нарушениях сердечной деятельности, развитии инфаркта миокарда [56, 135, 212]. Прогностическое значение эндотелина-1 подтверждено исследованиями ряда авторов при различных патологиях, в том числе при заболеваниях крови [45, 204]. Доказано, что сосудистый эндотелий является одной из наиболее важных точек приложения негативного воздействия факторов риска [173]. Если повреждающие факторы (воспаление, гемодинамическая нагрузка, различного рода интоксикации, гипоксия) длительно воздействуют на сосудистый эндотелий, происходит истощение и извращение его функции. В ответ на обычные стимулы развивается вазоконстрикция, гиперпролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [53, 147]. Аналогичные исследования особенностей эндотелия привели к пониманию молекулярных причин патогенеза многих сосудистых заболеваний: атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной и

почечной недостаточности. Возникло особое понятие, по сути, новая клиническая форма - эндотелиальная дисфункция (ЭД), объединяющее огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом [78, 222].

Эндотелиальная дисфункция определяется как патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим повреждением клеток эндотелия и сопровождающееся нарушением его функций [117, 88, 232]. Понятие эндотелиальной дисфункции включает в себя дисбаланс между факторами, регулирующими тонус сосудов, гомеостаз, адгезивные свойства клеток, пролиферацию сосудов, а именно: релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [194].

Первой мишенью в каскаде событий, запускаемых нарушениями функции сосудистого эндотелия, является регуляция равновесия между факторами, вызывающими вазоконстрикцию и вазодилатацию [22, 91]. По данным литературы, дисфункция сосудистого эндотелия ведет к снижению выработки вазодилататоров, при этом образование вазоконстрикторов и активаторов роста усиливается или остается прежним [207]. Для ЭД характерно также повышение агрегационной и коагуляционной активности [172]. Существует мнение о том, что определенная роль в развитии эндотелиальной дисфункции принадлежит снижению выработки оксида азота (NO) и активации синтеза вазоконстрикторов, в частности, эндотелина-1 [178, 237].

Фактор Виллебранда, продуцирующийся эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, является еще одним немаловажным косвенным маркером дисфункции эндотелия [25, 99, 115]. Ввиду того, что фактор Виллебранда образуется в большом количестве, часть его содержится в тельцах Вейбла-Палада эндотелиоцитов. Из них он выделяется под воздействием факторов системы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ) и медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены, компоненты комплемента, супероксид-анионы, интерлейкин-1, TNF- α , эндотоксин). Повреждение сосудистого эндотелия приводит к повышению концентрации фактора Виллебранда в плазме. Выброс фактора Виллебранда

также может быть спровоцирован физической нагрузкой, гипогликемией, введением адреналина, вазопрессина, десмопрессина, и венозной окклюзией [246].

Таким образом, среди основных признаков нарушения функции сосудистого эндотелия выделяют: дисбаланс в регуляции эндотелий-зависимой вазодилатации (за счет снижения выработки простациклина, оксида азота, брадикинина), усиление ответной реакции сосудов на воздействие вазоактивных веществ, нарушение тромборезистентных свойств сосудистой стенки и повышение ее проницаемости (за счет нарушения образования тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гиперкоагуляции), увеличение содержания провоспалительных факторов, изменения в регуляции факторов роста (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) [67].

Одним из последствий развития дисфункции эндотелия является увеличение риска развития атеротромбоза посредством повышения агрегационной активности тромбоцитов, усиления прокоагуляционной активности эндотелия, увеличения продукции тканевого активатора плазминогена 1 типа и фактора Виллебранда [167, 218]. В основе нарушения эндотелий-зависимой релаксации периферических сосудов также может лежать избыток цитокинов, как следствие, усиление тканевой гипоксии и нарушение процессов окисления [98].

Исследования ряда отечественных и зарубежных авторов посвящены проблеме развития дисфункции сосудистого эндотелия и влияния ее на течение и прогрессирование различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [14, 120, 122, 159, 168, 202, 260]. Доказано участие эндотелиальных факторов в развитии патологических процессов при различных заболеваниях: при хронической обструктивной болезни легких [81, 166, 206], при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой [90], при системной красной волчанке [29] и других [142].

Дисфункцию сосудистого эндотелия можно рассматривать как один из самых ранних маркеров в развитии атеросклероза. Об этом свидетельствует

нарушение баланса между гуморальными факторами, обладающими защитными свойствами (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин - PGI), и факторами, агрессивно воздействующими на сосудистую стенку (ЭТ-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион) [252, 265].

Описаны нарушения функции эндотелиоцитов при развитии различных заболеваний, в том числе при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфаркте миокарда [6, 36, 63, 71, 118, 121, 128]. Доказана роль эндотелиальной дисфункции в формировании и течении гипертонической болезни и развитии возможных осложнений [2, 52, 95, 105, 133, 165, 219]. Установлено, что эндотелиоциты вовлекаются в патологический процесс уже на ранних стадиях гипертонической болезни [169]. Обоснована и прогностическая значимость нарушений функции эндотелия у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, которая превышает таковую для общепризнанных факторов риска, например, для степени артериальной гипертензии или гипертрофии миокарда левого желудочка [161, 162].

Доказано, что у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, нарушение функции эндотелия проявляется в снижении эндотелий-зависимой дилатации артерий. В ответ на это компенсаторно образование NO эндотелиоцитами сохраняется на прежнем уровне, однако имеет место ухудшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток стенки сосуда. Объясняется данная закономерность тем, что на фоне гипертонической болезни существенно повышается уровень процессов свободнорадикального окисления в сосудистой стенке. Образующийся при этом супероксид-анион вступает во взаимодействие с NO, деактивируя его и превращая в пероксинитрит (ONOO⁻), обладающий меньшим вазорелаксирующим эффектом [168, 202, 209].

Булаева Н.И. с соавторами (2013) отмечают особое значение ранней диагностики дисфункции сосудистого эндотелия для проведения своевременной коррекции и лечения, что в свою очередь будет способствовать замедлению прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы [21].

По мнению Лебедева П.А. с соавторами (2004, 2010), стратегия стратификации сердечно-сосудистого риска, основанная на определении функции эндотелия, является наиболее перспективной, ведь именно дисфункция сосудистого эндотелия является тем звеном, которое связывает все факторы сердечно-сосудистого риска, выступая при этом суррогатным инструментальным критерием ремоделирования сердечно-сосудистой системы [48, 158].

У пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, проблема нарушений микроциркуляции и дисфункции сосудистого эндотелия остается мало изученной.

При ИП гемодинамические нарушения, с одной стороны, связаны с патоморфозом истинной полицитемии, с другой стороны, синдром гипервязкости крови у больных артериальной гипертензией способствует увеличению напряжения сдвига на эндотелии, приводя к потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной. Это является дополнительным фактором в инициации апоптоза эндотелиоцитов, усиления адгезии и агрегации клеток крови и как следствие развитие эндотелиальной дисфункции [107].

Имеется ряд работ, посвященных изучению процессов микроциркуляции и ЭД у больных истинной полицитемией, сочетавшейся с артериальной гипертензией [109, 146]. Авторами установлено увеличение концентрации эндотелина-1 у больных с сочетанной патологией в зависимости от длительности ИП. При этом максимальный уровень эндотелина-1 отмечен при наличии заболевания более 7 лет. В основном это пациенты с ИП II стадии в сочетании с артериальной гипертензией 1-2 степени. Также сделаны выводы о том, что уровень эндотелина-1 в плазме крови может являться важным прогностическим критерием, характеризующим степень риска развития сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией. У наблюдаемых пациентов формирование артериальной гипертензии сопряжено с прогрессированием дисфункции эндотелия сосудистой стенки.

При изучении процессов эндотелий-опосредованной вазодилатации выявлено значительное нарушение сосудодвигательной активности эндотелиоцитов в группе больных ИП II ст. (длительностью более 10 лет) при сочетании с артериальной гипертензией 2 степени [96]. Результаты исследований обосновывают значимость своевременной диагностики дисфункции сосудистого эндотелия, являющейся фактором риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ИП в сочетании с АГ. Профилактика, своевременная диагностика и коррекция выявленных нарушений функции сосудистого эндотелия у пациентов с ИП в сочетании с АГ, относящихся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, позволит существенно повысить качество жизни, улучшить прогноз для данной категории больных.

1.4. Методы оценки состояния микроциркуляции и функции сосудистого эндотелия

В настоящее время в области изучения микроциркуляции актуальным и клинически востребованным является совершенствование существующих методов и поиск новых методик изучения изменений микрососудов при различных нозологиях.

Существуют функциональные (рео- и фотоплетизмография, термография, лазерная доплеровская флоуметрия, радиоизотопные и ультразвуковые методы исследования) и биомикроскопические (капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы) методы изучения состояния микроциркуляторного русла.

В работах многих авторов наиболее часто упоминаются методы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы [28, 62, 69, 82, 160].

Для диагностики состояния микроциркуляторного русла и изучения процессов тканевого дыхания используются методы ЛДФ, оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и пульсоксиметрии, которые в совокупности с проведением различных нагрузочных проб позволяют комплексно оценить параметры

микроциркуляции, возможные компенсаторные реакции на внешнее воздействие и выявить начальные изменения гемодинамики. Это позволяет использовать данные методы в практическом здравоохранении для динамического наблюдения за состоянием микроциркуляторного русла и гемореологии в качестве объективных способов оценки эффективности терапии и прогноза течения заболеваний [18].

В ходе исследования, проведенного Новиковой И.Н. с соавторами (2015 год) выявлено, что не только нарушение миогенных механизмов регуляции, но и застойные явления на уровне микроциркуляторного русла являются причиной ангиоспазма. Проведение холодовой пробы позволяет оценить резервные возможности микроциркуляторного русла и выявить склонность к ангиоспазму, еще не выраженному клинически, что имеет важное практическое значение [32].

С помощью капилляроскопии ногтевого ложа можно определить форму и расположение микрососудов, а также скоростные особенности. Стоит отметить небольшое количество работ, посвященных данному методу, что обусловлено определенными методическими трудностями при его выполнении [179].

Развитие ультразвуковых, лазерных и оптических методик позволило широко использовать метод компьютерной капилляроскопии для изучения морфологического состояния артериального и венозного отдела капилляров конъюнктивы, а также для оценки скорости кровотока.

Использование данного метода в ряде научных исследований показало, что на фоне артериальной гипертензии происходит снижение плотности капиллярной сети, артериовенозного соотношения, нарушение регулярности потока крови и увеличение агрегации клеток крови в венулах [177]. Несовершенство данного метода заключается в косвенной оценке наличия и степени выраженности повреждения сосудистого эндотелия.

В работах Лебедева П.А. с соавторами (2004) большое внимание уделяется жесткости крупных эластических артерий как прогностическому фактору риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Авторами отмечено, что метод фотоплетизмографии может использоваться как для выявления ранних признаков

поражения артерий, так и для оценки эффективности различных видов терапии на механические свойства сосудов и их реактивность [158].

Современные авторы все чаще в своих работах упоминают метод лазерной доплеровской флоуметрии как простой неинвазивный способ оценки состояния микроциркуляторного русла [3, 54, 74, 80, 81, 101]. Особенностью данного метода является проведение окклюзионной пробы, позволяющей определить наличие и степень выраженности дисфункции сосудистого эндотелия посредством оценки уровня исходного кровотока, «биологического нуля» окклюзии, состояния микроциркуляции после окклюзии.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению процессов микроциркуляции методом ЛДФ при различных патологических состояниях: при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, атеросклерозе, эндокринных заболеваниях. Данный метод применяется как эффективный способ диагностики для раннего выявления неблагоприятных вариантов микрогемодициркуляции [24, 80, 83, 154]. Доказана эффективность данного метода в сравнении с другими существующими методами изучения микроциркуляторного русла.

Современные направления исследований процессов микроциркуляции заключаются в понимании основ происходящих изменений на молекулярном уровне, в изучении различных регуляторных механизмов. Новые знания о процессах микроциркуляции помогут по-новому взглянуть на развитие и течение многих заболеваний, что найдет важное практическое применение.

Метод ЛДФ позволяет оценить не только динамические показатели микроциркуляции, например, значение перфузии, коэффициент вариации, но и активные (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и пассивные (сосудистый и дыхательный) компоненты регуляции сосудистого тонуса. Все это дает возможность определить тип микроциркуляторных нарушений и степень выработки вазоактивных веществ эндотелиоцитами. Также могут быть использованы пробы с ионофоретической аппликацией ацетилхолина и

нитропрусида натрия для изучения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации [81, 82].

Среди методов оценки функционального состояния эндотелия одним из наиболее распространенных является проба с реактивной гиперемией, которая была впервые предложена D.S. Celermajer в 1992 году [65, 87, 186]. Принцип метода заключается в том, что в ответ на временную окклюзию происходит изменение диаметра плечевой артерии. В норме отмечается увеличение не менее чем на 10% относительно исходного диаметра плечевой артерии, при нарушении функции сосудистого эндотелия имеет место недостаточное увеличение или даже патологическое уменьшение ее диаметра.

Также широкое распространение получили методики лабораторной оценки функции эндотелия [62]. Они включают в себя определение концентрации экскретируемых им ряда веществ в плазме, цельной артериальной крови, моче или в выдыхаемом воздухе. К таким веществам относятся: эндотелин-1, ангиотензин-II, фактор Виллебранда, оксид азота, NO-синтаза, тромбоксан, натрий-уретический пептид, фактор роста сосудистого эндотелия и ряд других веществ [13, 81, 166, 183, 198, 199, 201].

Существуют непрямые маркеры повреждения сосудистого эндотелия: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, TNF- α , концентрация липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов [167, 171]. Однако, уровень С-реактивного белка, образующегося в гепатоцитах под влиянием интерлейкина-6, является основным среди данных косвенных маркеров системного воспаления и нарушения функции эндотелия [192].

К способам оценки эндотелиальной дисфункции можно отнести метод поточной цитометрии, позволяющий определить концентрацию циркулирующих в крови эндотелиоцитов и эндотелиальных клеток-предшественников. Существует множество методик для оценки функционального состояния эндотелия [12, 100].

Учитывая роль повышения адгезивности в развитии дисфункции сосудистого эндотелия, большое внимание уделяется изучению молекул адгезии при различных патологических процессах.

PECAM-1 или эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов, известная также как CD31, - трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется в эндотелиоцитах и является полезным маркером при изучении процессов ангиогенеза, тромбообразования и реакции эндотелиальных клеток на изменения сдвигового напряжения. PECAM-1 обнаруживается в тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах, CD8+ Т-клетках, стволовых клетках костного мозга и трансформированных клетках миелоидных и мегакариоцитарных линий.

В исследованиях Shahrokh F. с соавторами (2006) использовали PECAM-1-дефицитных мышей, чтобы исследовать роль PECAM-1 в образовании тромбов в естественных условиях [243]. Авторами было установлено, что активация PECAM-1 приводит к торможению агрегации тромбоцитов и ингибированию активации механизмов тромбообразования. Особо следует отметить, что тромбоциты мышей, дефицитных по PECAM-1, имели гиперреактивность к стимуляции коллагеном и демонстрировали повышенную агрегационную и адгезивную способность. Тромбоциты PECAM-1-дефицитных мышей образовывали более крупные тромбы в пробирке при физиологических условиях. Кроме того, авторы сделали вывод о том, что активация PECAM-1 на эндотелиальных клетках приводит к стимуляции секреции простаглицлина, который также ингибирует активацию тромбоцитов.

Результаты исследований Woodfin A. (2007) подтвердили роль PECAM-1 в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с эндотелием, в опухоли-ассоциированном ангиогенезе [269].

Актуальным в современной медицине является разработка и внедрение новых неинвазивных методов диагностики состояния микроциркуляторного русла и нарушений функции сосудистого эндотелия с целью их своевременной коррекции при различных заболеваниях.

В настоящее время крайне мало работ посвящено использованию данных диагностических методик у гематологических больных, в частности, у пациентов с истинной полицитемией. Практически важным и актуальным является изучение нарушения функции сосудистого эндотелия у больных ИП в сочетании с АГ с помощью данных методик, а также поиск новых перспективных способов оценки состояния эндотелия. Зачастую необратимые процессы в сосудистой стенке предшествуют клиническим проявлениям, поэтому важной задачей также является поиск скринингового метода, позволяющего выявлять начальные изменения функции эндотелия у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работу по дизайну - открытое простое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах - проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ).

От всех больных и лиц контрольной группы и группы сравнения получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

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

На первом этапе нами из 135 человек 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, сопоставимые по полу и возрасту, и группа контроля - 26 человек (практически здоровые люди).

На втором этапе производили комплексное обследование пациентов: клиническое обследование; исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и показателей микроциркуляции, реологических свойств крови.

На третьем этапе анализировали взаимосвязи динамических показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия, показателей реологических свойств крови у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от степени артериальной гипертензии и стадии истинной полицитемии.

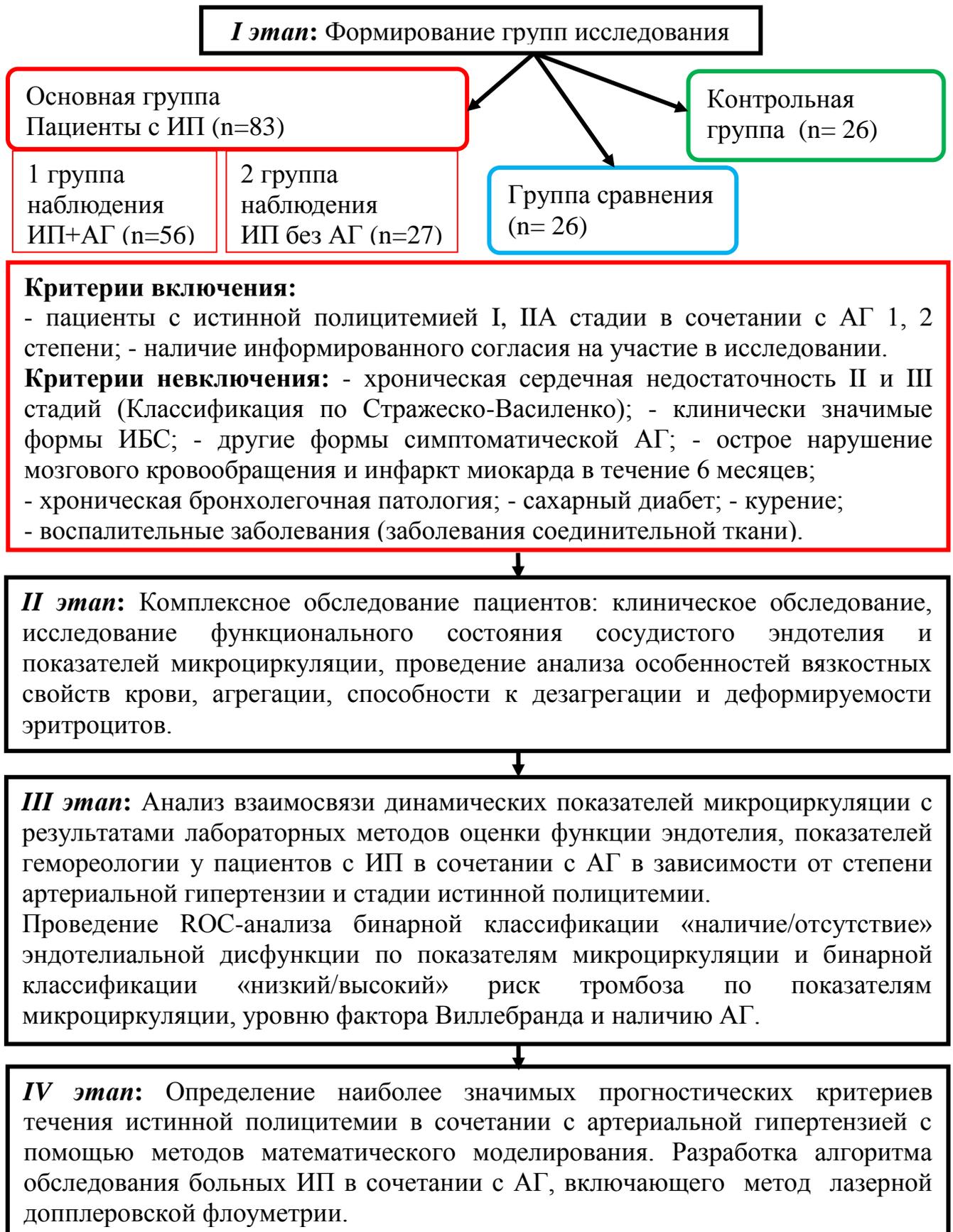


Рис. 1. Дизайн исследования.

На четвертом этапе с помощью методов математического моделирования определены наиболее значимые прогностические критерии течения истинной

полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией. Разработан алгоритм обследования больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией, включающий метод лазерной доплеровской флоуметрии.

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп

Исследование проводили 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) в период 2014-2016 годов.

Диагноз ИП (код по МКБ-10 D45) у всех пациентов был верифицирован согласно ВОЗ-критериям (2008 г.):

- большие критерии: 1) гемоглобин >185 г/л (для мужчин), >165 г/л (для женщин), 2) наличие мутации в тирозинкиназе JAK2;
- малые критерии: 1) морфологические признаки трехлинейной пролиферации в костном мозге, 2) субнормальный уровень сывороточного эритропоэтина, 3) рост эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.

Для диагноза ИП необходимо наличие 2 больших критериев и 1 малого или 1 большого и любых 2 малых критериев.

В наше исследование были включены пациенты с I (начальной, малосимптомной) и IIА (эритремической, развернутой, без миелоидной метаплазии селезенки) стадиями ИП.

При разделении больных ИП на группы по степени риска развития тромботических осложнений нами использована риск-стратификация, приведенная в Национальном руководстве по гематологии (2015 г.), учитывающая возраст и наличие тромбозов в анамнезе. К группе высокого риска относятся

больные ИП в возрасте ≥ 60 лет и/или со случившимся фактом тромбоза, к группе низкого - пациенты моложе 60 лет и без тромбозов в анамнезе.

Также отметим, что в ряде исследований используется стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП с учетом сердечно-сосудистых факторов риска [70], где основными критериями являются возраст пациентов старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия).

АГ оценивали по классификации Европейского общества кардиологов (2007) / Всероссийского научного общества кардиологов (2008). Диагноз АГ 1-2 степени всем пациентам выставлен по данным анализа первичной медицинской документации и на основании данных осмотра.

Все больные получали стандартную терапию по основному заболеванию (кровопускания, эритроцитаферез, у части больных - проведение цитостатической терапии, антиагреганты) и антигипертензивные препараты из группы ингибиторов АПФ (иАПФ).

На момент включения у всех пациентов 1-й группы показатели АД соответствовали целевым значениям: систолическое артериальное давление (САД) <140 мм.рт.ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) <90 мм.рт.ст. в соответствии с национальными рекомендациями по лечению и обследованию больных с АГ.

Перед началом исследования был проведен 3-х дневный период «отмывки» с получением информированного согласия пациентов - отмена иАПФ и антиагрегантов с целью минимизации возможного влияния лекарственной терапии на результаты исследования. Все пациенты находились под наблюдением врача.

Распределение по полу и возрасту во всех трех группах наблюдения представлено в таблице 1. Среди 83 наблюдаемых пациентов с истинной полицитемией было 44 мужчины и 39 женщин.

Таблица 1 - Характеристика обследованных групп пациентов по возрасту и полу

Показатели	Основная группа (ИП)	Группа сравнения (АГ)	Группа контроля
Количество человек, n	83	26	26
Медиана возраста, лет	59,39±1,37	57±3,12	56±2,26
Пол (М\Ж), n	44/39	16/10	15/11

По возрасту наблюдаемые больные распределены следующим образом: до 60 лет - 38 пациентов (мужчин - 23, женщин - 15), старше 60 лет - 45 пациентов (21 и 24 мужчин и женщин, соответственно) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение наблюдаемых больных с истинной полицитемией по возрасту и полу

Пол	Возраст в годах		Количество пациентов	Итого (%)
	До 60 лет	Старше 60 лет		
Мужчины	23	21	44	53
Женщины	15	24	39	47
Всего	38	45	83	100

Медиана возраста наблюдаемых больных составила 59,39±1,37 лет.

При оценке длительности заболевания по данным анамнеза больных медиана длительности заболевания составила 3,11±0,46 лет.

25 пациентам диагноз был выставлен в течение последнего года, а у 22 больных анамнез заболевания составил более 5 лет. Соответствующие данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение наблюдаемых больных с истинной полицитемией по длительности заболевания

Длительность заболевания ИП в годах	Количество пациентов	%
до 1 года	25	30,1
от 1 года – до 5 лет	36	43,4
более 5 лет	22	26,5
Итого:	83	100%

По стадиям ИП пациенты распределены следующим образом: у 36 пациентов (43,37%) была I стадия заболевания, у 47 (56,63%) – IIА стадия ИП.

Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания у наблюдаемых нами больных были общая слабость и головные боли (у 71 пациента - 85%), проявления плеторы (полнокровия) - гиперемия кожи и слизистых оболочек, усиленный сосудистый рисунок (у 68 пациентов - 82%), повышение АД (у 56 больных – 67,5%). Значительно реже встречались кожный зуд (у 17 пациентов - 21%), проявления тромбозов (у 10 пациентов 12%), боли в суставах (у 5 больных - 6%) и эритромелалгия (у 3 пациентов – 3,6%). Частота встречаемости различных клинических симптомов у пациентов с ИП в нашем исследовании практически согласуется с данными, представленными по результатам ранее проведенных исследований [138]. В анамнезе у 4 пациентов отмечено острое нарушение мозгового кровообращения (давность более 6 месяцев); перенесенный инфаркт миокарда - у 4 пациентов (давность более 1 года), тромбоз глубоких вен - у 2 пациентов и желудочно-кишечное кровотечение – у 2 пациентов.

Все пациенты основной группы наблюдения в рамках данного исследования были разделены на 2 группы: 1 группа – больные ИП в сочетании с АГ, 2 группа – больные ИП без АГ. В первую группу пациентов с ИП в сочетании с АГ вошло 56 больных (67,5%), вторую группу составили 27 пациентов (32,5%) с ИП без АГ. 22

пациента (40,7%) имели 1 степень АГ, 34 (59,3%) - 2 степень АГ. Медиана длительности АГ составила $4,23 \pm 1,42$ лет.

По данным анамнеза и результатов клиничко-лабораторных исследований у 47 пациентов выявлен высокий риск развития тромботических осложнений, у 36 - низкий риск развития тромбозов.

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 тромбообразования (74,07%), что отражено на рисунке 2.

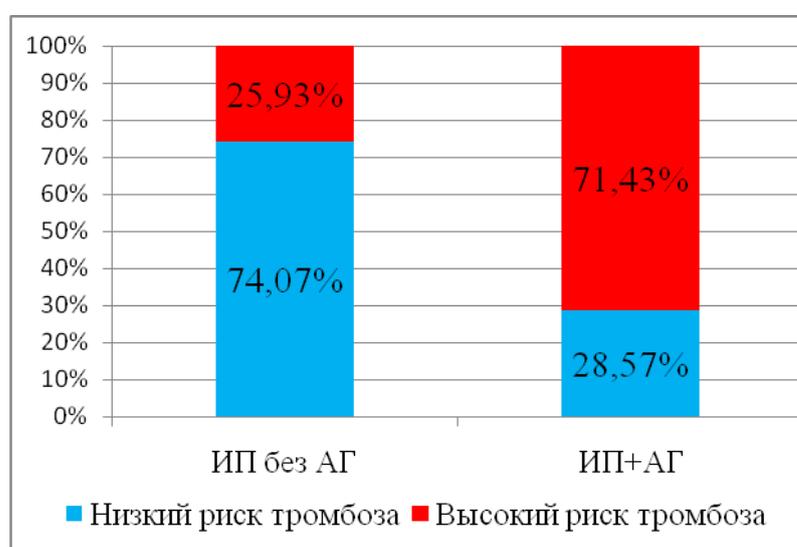


Рис. 2. Диаграмма распределения больных ИП с высоким и низким рисками развития тромбоза по наличию АГ.

Выявленные нами клиничко-анамнестические особенности группы наблюдаемых пациентов с ИП, в том числе в сочетании с АГ, подтвердили имеющиеся данные литературы о том, что ИП чаще болеют люди старшего возраста, преимущественно мужчины.

В нашем исследовании медиана возраста больных составила 59,39 лет, среди наблюдаемых больных больше половины (53%) составили лица мужского пола. Частота сочетания ИП с артериальной гипертензией по нашим данным составила 64%, что также согласуется с данными литературы [1, 68, 129].

2.3. Методы исследования

Клиническое обследование включало в себя выяснение жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ в стандартных 12 отведениях на аппарате CardiovitAT-2 «Schiller» (Швейцария, 2001). У всех пациентов был взят общий анализ крови с определением количества лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC) и их характеристик (MCV, MCH, MCHC), тромбоцитов (PLT), уровня гемоглобина (HGB) и гематокрита (HCT) на геманализаторе Sysmex KX-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

Проводили определение ряда биохимических показателей по общепризнанным методикам: фибриногена, общего холестерина, фактора Виллебранда.

Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД на приборе BPLab (г. Москва), предназначенном для автоматической неинвазивной регистрации артериального давления и частоты пульса пациента в течение 24 часов.

По показаниям для уточнения основного диагноза применяли ультразвуковое исследование органов брюшной полости Accuvix A30 (Medison Co., Корея). Для оценки ремоделирования сосудов и диагностики атеросклероза больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий линейным датчиком в В-режиме с частотой 5-8 МГц на аппарате Vividpro-7 (GeneralElectrics, США).

Для исследования иммуноферментным анализом уровня эндотелина-1 использован иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE, Austria) для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке крови. Диапазон измерения: 0.02-10 фмоль/мл. Группа наблюдаемых пациентов обследовали с применением набора S-PECAM (eBioscience (Bender Med Systems), Austria), предназначенного для количественного определения человеческой молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов (sPECAM-1) в сыворотке, плазме и других биологических жидкостях методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0.06-30.0 нг/мл. Чувствительность: 0.06 нг/мл.

Микроциркуляторные нарушения оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) анализатором лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010) (рисунок 3).



Рис. 3. Анализатор лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП».

Анализатор ЛАКК-ОП предназначен для диагностики состояния микроциркуляции крови в практическом здравоохранении. Для регистрации диагностических параметров не требуется специальной подготовки персонала [32, 82]. Уникальность данного неинвазивного прибора заключается в том, что в нем совмещены возможности трех диагностических методов: ЛДФ, оптической тканевой оксиметрии (ОТО), пульсоксиметрии.

Комплектация прибора включает в себя: блок диагностики (каналы лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и относительного объема эритроцитов); встроенный компьютер для регистрации и обработки диагностической информации; встроенный пульсоксиметр; световодный зонд для регистрации параметров микроциркуляции с пальцевым фиксатором; клавиатура; мышь; принтер.

Методика проведения исследования: на указательные пальцы пациента фиксируют световодный зонд и датчик пульсоксиметра, встроенного в анализатор. С помощью функциональных кнопок на лицевой панели осуществляется регистрация диагностической информации о состоянии

микроциркуляции крови, автоматически формируется протокол исследования, который выводится на экран и распечатывается на принтере.

Доказано, что метод ЛДФ обладает высокой чувствительностью к изменениям в микроциркуляторном русле, позволяет оценить работу регуляторных механизмов, что дает ему преимущество перед другими существующими методами [83]. В приборах, реализующих метод ЛДФ, лазерное излучение поступает в ткани и, отражаясь от них, возвращается в виде сигнала с помощью световодного зонда, в котором одно световодное волокно используется для передачи зондирующего излучения, а два других - для приема отраженного излучения (рисунок 4) [82].

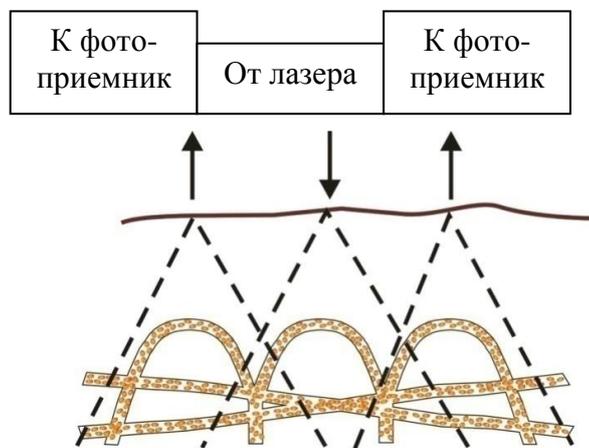


Рис. 4. Схема зондирования ткани лазерным излучением.

В основе метода ЛДФ лежит алгоритм усреднения амплитуд сигналов, формирующихся в результате отражения монохроматического когерентного излучения от совокупности эритроцитов, движущихся с разными скоростями и находящихся в микроциркуляторном русле (артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венулярных анастомозах) в объеме до 1 мм^3 , что позволяет получить значение среднего доплеровского сдвига по всем эритроцитам, находящимся в зондируемой области. Таким образом, выходной сигнал непрерывно регистрируется в течение всего времени исследования. Заключение о состоянии микроциркуляторного русла базируется на анализе графической записи изменений перфузии, называемой ЛДФ-граммой.

На изменение потока крови, приводящее к колебаниям скорости и потока эритроцитов, влияет ряд активных и пассивных факторов (рисунок 5) [82].

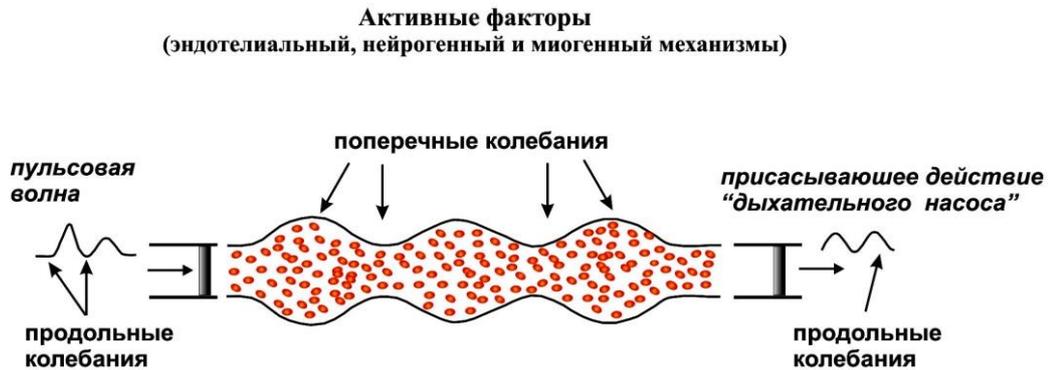


Рис. 5. Факторы, определяющие модуляцию кровотока.

К активным факторам регуляции микрокровотока относятся эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы, воздействующие на поток крови посредством сосудистой стенки, в частности через ее мышечный слой. К пассивным можно отнести факторы, вызывающие колебания микрокровотока путем воздействия пульсовой волны со стороны артерий и присасывающего действия «дыхательного насоса» со стороны вен [32].

Стандартный протокол исследований на анализаторе ЛАКК-ОП включает [82]:

- 1) М – показатель микроциркуляции крови, отражающий динамическую характеристику микрокровотока, а именно изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм^3 в относительных перфузионных единицах (пф.ед.).
- 2) Коэффициент вариации микрокровотока K_v , определяющий напряженность регуляторных систем микроциркуляторного русла. Увеличение данного коэффициента отражает более интенсивное функционирование механизмов регуляции микроциркуляции: эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы.
- 3) Нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной ($A_э$), нейрогенной ($A_н$) и миогенной ($A_м$) регуляциями микрососудов.

4) Индекс дыхательной пробы (ИДП), регистрируемый при проведении дыхательного теста. Дыхательная проба заключается в регистрации фоновой величины перфузии кровотока с последующей реакцией перфузии в ответ на 15-секундную задержку дыхания на высоте глубокого вдоха. Величина снижения перфузии при дыхательной пробе отражает влияние симпатической иннервации и реактивность сосудистой стенки.

5) Резерв кровотока (РКК), регистрируемый при проведении окклюзионной пробы, отражает отношение максимального кровотока к исходному значению. Осуществляется путем пережатия на 3 минуты плеча манжетой тонометра (давление 220-255 мм.рт.ст.), что приводит к стимулированию выработки организмом вазодилататоров вследствие компенсационной реакции на остановку кровотока. В период окклюзии происходит накопление вазоактивных веществ, а в период декомпрессии развивается реактивная гиперемия с максимальным заполнением кровью расширенных микрососудов.

Анализ полученных в ходе исследования диагностических параметров позволяет дать заключение о типе микроциркуляции. Так, изменение параметра перфузии М анализируется совместно с показателями, представленными в таблице 4.

Таблица 4 - Типы микроциркуляции

М	РКК	Дополнительные параметры	Тип микроциркуляции
повышен	снижен	Ан снижен	Гиперемический
повышен	повышен	Аэ повышен	Увеличен приток в результате повышения скорости кровотока в примыкающих артериях
снижен	повышен	Кv снижен	Спастический
снижен	снижен	Кv снижен	Застойный

Методом оптической тканевой оксиметрии оценивается сатурация кислорода крови в микроциркуляторном русле, представленном артериолами с

оксигемоглобином, капиллярами с окси- и дезоксигемоглобином, венами с дезоксигемоглобином.

Уникальность совмещения методов лазерной доплеровской флоуметрии и оптической тканевой оксиметрии позволяет в одном протоколе исследования получить оптимальный перечень комплексных показателей состояния микрокровотока:

- индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (S_m). В основе данного параметра лежит нормировка сатурации на показатель микроциркуляции, позволяющая устранить факторы, не связанные с функциональными расстройствами или патологическими процессами в микроциркуляторном русле (например, перепады температуры);
- индекс удельного потребления кислорода в ткани (I), учитывающий влияние нейрогенной и миогенной регуляции в области с артерио-венулярными анастомозами.

Для оценки вариабельности микрокровотока используются:

- показатель Херста (R/S) определяет степень постоянства влияния регуляторных механизмов, управляющих сосудистым тонусом, отражает устойчивость динамики микрокровотока. В норме этот показатель <1 , так как микрокровоток изменяется в виде регулярно повторяющихся колебаний. При значительной нерегулярности микрокровотока происходит его увеличение;
- относительная энтропия (H_0) снижается в том случае, когда работают не все механизмы регуляции сосудистого тонуса. Например, при снижении тонуса сосудов выключается нейрогенный механизм, уменьшающий диаметр просвета артериол;
- корреляционная размерность (D_2) отражает связь механизмов регуляции сосудистого тонуса. Чем больше данный показатель, тем разнообразнее регуляция, тем выше активность всех регуляторных механизмов. В ходе интерпретации полученных результатов оценивается не только каждый показатель в отдельности, но и их взаимосвязь.

Анализ различных механизмов регуляции оценивается по показателям, представленным в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели, отражающие особенности различных механизмов регуляции микроциркуляции

Показатель	Интерпретация значения
Кv	Отражает общую напряженность регуляции без анализа составляющих механизмов. Увеличение показателя отражает возрастание активности регуляции.
Аэ	Оценивается приток крови в крупных артериолах через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии.
Ан	Отражает симпатическую активность и активность функционирования артериоло-венулярных анастомозов (АВА) При сочетании со снижением М - АВА спазмированы и их колебательная активность снижена.
Ам	Характеризует относительное изменение числа открытых прекапиллярных сфинктеров, следовательно, и количества нормально функционирующих капилляров.

Изменения в системе потребления кислорода в микрокровотоке оцениваются на основе интерпретации показателей, полученных по результатам исследования микроциркуляции (таблица 6).

Таблица 6 - Особенности потребления кислорода в микрокровотоке по результатам исследования микроциркуляции

Показатель	Интерпретация значения	
Sm	Повышение индекса относительно нормы отражает снижение потребления кислорода (гипоксию). Снижение – увеличение потребления кислорода.	
I	Индекс коррелирует с показателем Ам/δ (число функционирующих капилляров).	
	При функциональных расстройствах или при компенсации - I и Ам/δ изменяются в одном направлении (оба повышаются или оба снижаются).	При значительных расстройствах микроциркуляции указанная связь этих параметров может не наблюдаться.

Индекс дыхательной пробы анализируется совместно с относительной амплитудой осцилляций, обусловленной нейрогенной регуляцией - Ан. При повышении ИДП и Ан регистрируется гиперсимпатикотония, при снижении ИДП и Ан - гипосимпатикотония. Если ИДП снижен и Ан в норме отмечается снижение реактивности сосудистой стенки. Если ИДП повышен и Ан в норме - реактивность сосудистой стенки повышена [82].

Анализ динамического состояния микроциркуляции представлен в таблице 7.

Таблица 7 - Анализ динамического состояния микроциркуляции по показателям ЛАКК-ОП

Показатель	Интерпретация значения
R/S	Повышение показателя свидетельствует о нерегулярности изменения перфузии, нестабильности регуляции кровотока. Определить какой именно механизм нарушен можно с помощью анализа параметров Аэ, Ан и Ам. Один из них должен резко отличаться от нормы, что и приводит к повышению R/S. Снижение данного показателя - сглаживание осцилляций кровотока, значительное уменьшение параметра Kv.
Но	Уменьшается при значительном снижении амплитуд осцилляций кровотока Аэ или Ан.
D ₂	Чем выше показатель, тем разнообразнее регуляция, тем выше активность всех регуляторных механизмов. Уменьшается при увеличении шунтирующего кровотока, то есть при значительном повышении Ан. Так как при шунтирующем кровотоке осцилляции становятся регулярными и, как следствие, уменьшается разнообразие регуляции.

Вискозиметрические исследования выполняли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ РНИМУ им. Пирогова и лаборатории физиологии и патологии гемостаза ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева» Минздрава РФ.

Измерения проходили в диапазоне скоростей сдвига 5-300 с⁻¹. При этом вязкость плазмы (ВП) определяли при скорости сдвига 250 с⁻¹.

Значения величин вязкости цельной крови (ВК) определяли по следующей схеме: вначале происходило измерение величин ВК при снижении скорости сдвига от 300 с⁻¹ до 5 с⁻¹, а затем без изъятия пробы из вискозиметра при увеличении (от 5 с⁻¹ до 300 с⁻¹). Также была сделана поправка на величину гематокрита (40%) с целью получения скорректированных значений ВК по формуле: ВК (скорректированная) = $k \times \text{ВК (измеренная)}$, где $k = 0,4/\text{Hct}$ (измеренный). Применить подобный подход позволяет метод линейно-кусочной аппроксимации [40, 124].

Скорректированные значения ВК были использованы для получения следующих расчетных величин:

- относительная вязкость крови (ОВК) определялась как отношение величины ВК при скорости сдвига 5 с⁻¹ (мПа×с) к величине ВП (мПа×с);
- индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) рассчитывался как отношение величины ВК при скорости сдвига 10 с⁻¹ (мПа×с) к величине ВК при скорости сдвига 100с⁻¹ (мПа×с);
- индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) определялся как отношение величины ВК при скорости сдвига 100 с⁻¹ (мПа×с) к величине ВК при скорости сдвига 300с⁻¹ (мПа×с) [85, 125].

Степень неньютоновости определяли на основе разницы ВК, измеренных при высоких (>100с⁻¹) и низких скоростях сдвига (<10с⁻¹) по формуле: $\text{ИН} = (\eta_{\text{н}} - \eta_{\text{в}})/\eta_{\text{в}}$, где ИН - индекс неньютоновости, $\eta_{\text{н}}$ -ВК при 5с⁻¹, $\eta_{\text{в}}$ - ВК при любых скоростях сдвига выше 100с⁻¹. Также мы рассчитывали величины кессоновской вязкости крови (K), предел текучести (τ_0) и значения напряжения сдвига (τ) по соответствующим формулам [126, 137].

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [79].

Основой проведенного статистического анализа послужили данные клинических, лабораторных, инструментальных методов исследований. 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:

1. Оценка соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.
2. Расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление точности и надежности последних: вычисление средних значений (M), ошибки средней (m). Для данных с распределением отличным от нормального использовались значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ).
3. Расчет взаимосвязей нормально распределенных количественных данных проводили с помощью корреляционного анализа Пирсона. В случае распределения данных, отличного от нормального, использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.
4. С целью сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения применяли t-критерий Стьюдента. При распределении признаков, отличном от нормального, сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, двухвыборочного теста Колмогорова-Смирнова, а также, теста Вальда-Вольфовица. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.
5. С целью сравнения 3 и более независимых групп признаков использовали метод однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением групп с помощью U-критерия Манна-Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и теста Вальда-Вольфовица.
6. Для проверки независимости категориальных переменных в кросс-таблицах применяли критерий хи-квадрат.

7. Для построения бинарной классификации диагностики эндотелиальной дисфункции использовали метод логистической регрессии. Для настройки порогового значения и проверки качества диагностики применен ROC-анализ. Полученная в результате модель легла в основу программы для ЭВМ, вычисляющей оценку вероятности дисфункции эндотелия у больных истинной полицитемией в зависимости от показателей микроциркуляции.
8. Для построения бинарной классификации диагностики риска развития тромботических осложнений по показателям микроциркуляции и фактора Виллебранда также использован метод логистической регрессии, для настройки порогового значения и проверки качества диагностики - ROC-анализ. Полученная в результате модель легла в основу программы для ЭВМ, определяющей степень риска развития тромбоза у больных ИП.
9. Для построения модели взаимосвязи показателей микроциркуляции с уровнем эндотелина и фактором Виллебранда использовалась кусочно-линейная регрессионная модель (частный случай нелинейной регрессии).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности общего анализа крови и биохимических показателей у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией

Нами проведена оценка особенностей общего анализа крови и ряда биохимических показателей у наблюдаемых больных истинной полицитемией по сравнению с группой пациентов с артериальной гипертензией и группой контроля. Соответствующие данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Особенности показателей общего анализа крови в группах наблюдаемых пациентов

Показатели	Основная группа (ИП) n=83	Группа сравнения (АГ без ИП) n=26	Группа контроля n=26
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,93 \pm 0,14 ^{***/xxx}	4,42 \pm 0,09	4,49 \pm 0,13
Гемоглобин (г/л)	160,10 \pm 1,61 ^{***/xxx}	139,23 \pm 2,88	143,46 \pm 2,68
Гематокрит (%)	50,02 \pm 0,83 ^{***/xxx}	41,77 \pm 0,78	42,69 \pm 0,95
MCV (фл)	87,10 \pm 1,42	89,37 \pm 0,88	89,68 \pm 0,80
MCH (пг)	26,41 \pm 0,58 ^{***/xxx}	29,43 \pm 0,41	29,57 \pm 0,35
MCHC (г/л)	29,79 \pm 0,34 ^{***/xxx}	33,17 \pm 0,15	32,15 \pm 0,50
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	8,85 \pm 0,43 ^{**/x}	6,57 \pm 0,22	6,78 \pm 0,28
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	417,17 \pm 21,05 ^{*/xxx}	242,62 \pm 9,89	237,77 \pm 11,11
СОЭ (мм/час)	3,83 \pm 0,70 ^{***/xxx}	4,92 \pm 0,42	5,81 \pm 0,69

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

Как видно из таблицы, у пациентов с ИП отмечены статистически значимо более высокие показатели количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита (p<0,001) и количества лейкоцитов (p<0,01). MCH и MCHC были значимо ниже, чем в группе контроля и в группе сравнения, что

отражает снижение насыщения гемоглобином эритроцитов у больных ИП. Полученные результаты указывают на патогенетические механизмы развития ИП и согласуются с имеющимися данными литературы [37]. Описанные особенности вполне закономерны, поскольку речь идет о показателях диагностически значимых для истинной полицитемии.

Аналогичные тенденции отмечены при сравнительном анализе данных показателей в двух группах наблюдаемых больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии (таблица 9).

Таблица 9 - Особенности показателей общего анализа крови в группах наблюдаемых больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Показатели	1 группа (ИП с АГ) n=56	2 Группа (ИП без АГ) n=27	Группа сравнения (АГ без ИП) n=26	Группа контроля n=26
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,84 \pm 0,17 ^{***/xxx}	6,13 \pm 0,26 ^{***/xxx}	4,42 \pm 0,09	4,49 \pm 0,13
Гемоглобин (г/л)	161,54 \pm 1,84 ^{***/xxx}	157,11 \pm 3,10 ^{*/xxx}	139,23 \pm 2,88	143,46 \pm 2,68
Гематокрит (%)	50,28 \pm 1,09 ^{***/xxx}	49,49 \pm 1,23 ^{***/xxx}	41,77 \pm 0,78	42,69 \pm 0,95
MCV (фл)	88,43 \pm 1,65	84,34 \pm 2,68 ^x	89,37 \pm 0,88	89,68 \pm 0,80
MCH (пг)	26,48 \pm 0,65 ^{*/xxx}	26,27 \pm 1,17 ^{*/x}	29,43 \pm 0,41	29,57 \pm 0,35
MCHC (г/л)	29,37 \pm 0,43 ^{***/xxx}	30,67 \pm 0,52 ^{*/xxx}	33,17 \pm 0,15 ^{**}	32,15 \pm 0,50
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	8,93 \pm 0,57 ^{*/xxx}	8,68 \pm 0,65 ^{xx}	6,57 \pm 0,22	6,78 \pm 0,28
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	398,46 \pm 24,01 ^{***/xxx}	455,96 \pm 41,00 ^{***/xxx}	242,62 \pm 9,89	237,77 \pm 11,11
СОЭ (мм/час)	4,07 \pm 0,98 ^{***/xxx}	3,31 \pm 0,72 ^{***/xxx}	4,92 \pm 0,42	5,81 \pm 0,69

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

Достоверных различий между 1 и 2 группами наблюдения по показателям общего анализа крови не получено. Нами изучены особенности ряда биохимических показателей в группах наблюдаемых пациентов (таблица 10).

Таблица 10 - Особенности биохимических показателей пациентов по группам наблюдения

Показатели	Основная группа (ИП) n=83	Группа сравнения (АГ без ИП) n=26	Группа контроля n=26
Холестерин (ммоль/л)	5,45±0,09***	5,47±0,14***	4,73±0,10
Фибриноген (г/л)	3,02±0,08 ^{*/xxx}	3,39±0,08	3,34±0,11
Фактор Виллебранда (%)	173,27±1,10 ^{***/xxx}	156,54±1,35***	103,35±4,87

Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия между I и II группой; ***- p<0,001, **- p<0,01, *- p<0,05.

В изучаемых группах проанализированы значения уровня холестерина, как одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Отмечено повышение уровня холестерина, как у пациентов с истинной полицитемией (5,45±0,09 ммоль/л), так и в группе сравнения (5,47±0,14 ммоль/л), что достоверно значимо (p<0,001) превышало уровень данного показателя в группе контроля (4,73±0,10 ммоль/л).

В группе больных истинной полицитемией выявлено значимое снижение уровня фибриногена (3,02±0,08 г/л) при 3,39±0,08 г/л в группе сравнения и 3,34±0,11 г/л в группе контроля. При этом во всех группах уровень фибриногена оставался в пределах физиологической нормы (2-4 г/л), а относительное его снижение у больных ИП, описанное в некоторых литературных источниках [138], является компенсаторным и укладывается в картину миелопролиферативного заболевания.

Поскольку одним из показателей, играющих важную роль в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и выступающих косвенным маркером дисфункции эндотелия, является фактор Виллебранда, мы проанализировали его изменения в наблюдаемых группах. Выраженные статистически значимые (p<0,001) различия в данных группах отмечены по уровню фактора Виллебранда,

показатель которого был повышен у пациентов с истинной полицитемией и в группе больных с артериальной гипертензией (соответственно, $173,27 \pm 1,10\%$ и $156,54 \pm 1,35\%$) при $103,35 \pm 4,87\%$ в группе контроля. Вероятно, полученные результаты свидетельствуют о компенсаторных процессах, запускающихся на начальных стадиях ИП и развивающихся в ответ на увеличение вязкости крови, трехростковую гиперпролиферацию и прогрессирующую дисфункцию сосудистого эндотелия.

Оценка особенностей общего анализа крови и биохимических показателей у пациентов с ИП в зависимости от стадии заболевания показала статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня фибриногена ($2,87 \pm 0,12$ г/л) и увеличение уровня фактора Виллебранда ($179,70 \pm 1,06\%$) у пациентов со IIА стадией ИП по сравнению с группой больных I стадией ($3,21 \pm 0,07$ г/л и $164,86 \pm 1,04\%$, соответственно), что говорит о прогрессировании дисфункции сосудистого эндотелия и усилении его прокоагуляционной активности по мере утяжеления стадии ИП (таблица 11).

Таблица 11 - Особенности биохимических показателей в группах больных ИП по стадиям заболевания

Показатели	I стадия ИП n=36	IIА стадия ИП n=47
Фибриноген (г/л)	$3,21 \pm 0,07^{***}$	$2,87 \pm 0,12$
Фактор Виллебранда (%)	$164,86 \pm 1,04^{***}$	$179,70 \pm 1,06$

Примечание: ***- $p < 0,001$.

Анализ данных показателей в зависимости от длительности течения ИП выявил статистически значимое увеличение фактора Виллебранда в группе пациентов с анамнезом заболевания более 5 лет (таблица 12).

Таблица 12 - Уровень фактора Виллебранда в группах больных ИП по длительности заболевания

Показатель	до 1 года	от 1 до 5 лет	5 лет и выше
Фактор Виллебранда (%)	$171,72 \pm 1,81^{***}$	$169,44 \pm 1,56^{***}$	$181,27 \pm 1,64$

Примечание: ***- $p < 0,001$.

Также был проведен анализ особенностей биохимических показателей у пациентов внутри основной группы ИП в зависимости от наличия сопутствующей АГ (таблица 13).

Таблица 13 - Особенности биохимических показателей в группах больных с ИП в зависимости от наличия или отсутствия сочетания с АГ

Показатели	1 группа (ИП с АГ) n=56	2 Группа (ИП без АГ) n=27	Группа сравнения (АГ без ИП) n=26	Группа контроля n=26
Холестерин (ммоль/л)	5,62±0,11 ^{***/^}	5,08±0,13 ^{**}	5,47±0,14 ^{***}	4,73±0,10
Фибриноген (г/л)	3,08±0,10 ^{**/x}	2,88±0,10 ^{*/xxx}	3,39±0,08	3,34±0,11
Фактор Виллебранда (%)	174,48±1,34 ^{***/xxx}	170,74±1,88 ^{***/xxx}	156,54±1,35 ^{***}	103,35±4,87

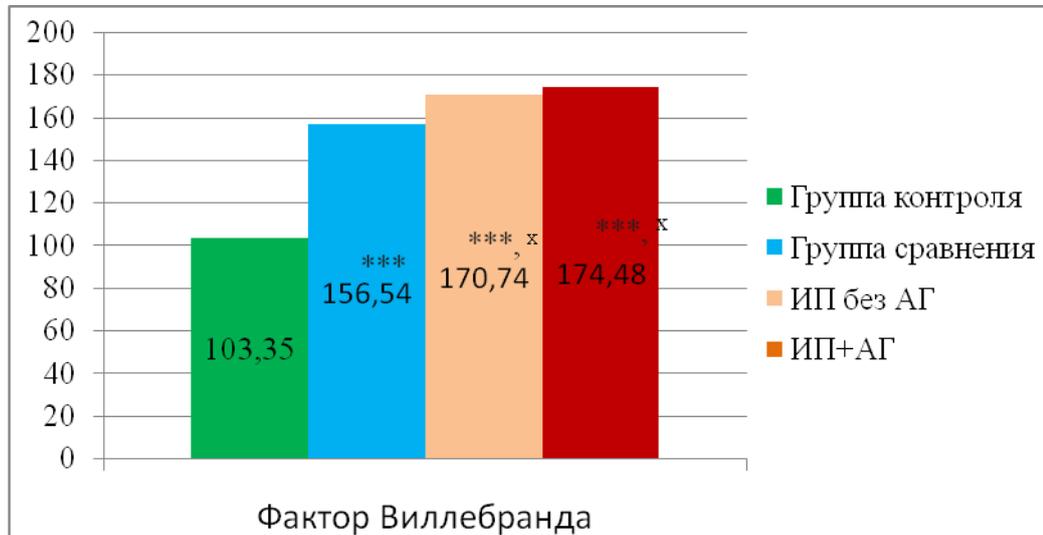
Примечание: ^{*/**/**} - значимость различия с группой контроля, ^{x/xx/xxx} - значимость различия с группой сравнения, ^{^/^/^} - значимость различия между I и II группой;
^{***}- p<0,001, ^{**}- p<0,01, ^{*}- p<0,05.

У больных с истинной полицитемией между 1 и 2 группами наблюдения выявлены различия, характеризующиеся более высоким уровнем практически всех анализируемых биохимических показателей в 1 группе.

При анализе особенностей биохимических показателей в 1 группе выявлено достоверное (p<0,001) увеличение уровня холестерина относительно группы контроля и отсутствие статистически значимых различий с группой сравнения. Отмечено снижение уровня фибриногена относительно группы сравнения (p<0,05) и группы контроля (p<0,01).

Тенденция к увеличению уровня фактора Виллебранда в группе ИП+АГ относительно 2 группы наблюдения отражает более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия при наличии сопутствующей артериальной гипертензии

(рисунок 6). Во 2 группе выявлены аналогичные закономерности изучаемых показателей в сравнении с группой контроля.



Примечание: х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, */**/** - значимость различия с группой контроля; ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Рис. 6. Уровень фактора Виллебранда в группах больных ИП в зависимости от наличия АГ.

При оценке показателей общего анализа крови у больных ИП в группах с высоким и низким риском развития тромботических осложнений по Риск-стратификации [37] достоверных различий не выявлено. Выявлены особенности биохимических показателей в данных группах с различным риском тромботических осложнений (таблица 14).

Таблица 14 - Отдельные биохимические показатели у больных с ИП с учетом уровня риска развития тромботических осложнений

Показатели	Высокий риск n=47	Низкий риск n=36
Холестерин (ммоль/л)	5,77±0,12***	5,03±0,09
Фибриноген (г/л)	2,94±0,08	3,11±0,14
Фактор Виллебранда (%)	176,47±1,33***	169,08±1,63

Примечание: ***- $p < 0,001$.

Как видно из таблицы, группа больных ИП с высоким риском развития тромбозов отличается достоверно ($p < 0,001$) более высокими показателями холестерина ($5,77 \pm 0,12$ ммоль/л при $5,03 \pm 0,09$ ммоль/л в группе с низким риском) и фактора Виллебранда ($176,47 \pm 1,33\%$ и $169,08 \pm 1,63\%$, соответственно). Данные закономерности отражают более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия у пациентов из группы высокого риска развития тромбоза.

Согласно данным литературы [37], существует ряд показателей, включающих лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень гематокрита $> 45\%$, повышение уровня холестерина, служащих дополнительными критериями риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного прогноза у больных истинной полицитемией.

В рамках настоящего исследования нами проанализированы особенности общего анализа крови и биохимических показателей у наблюдаемых больных в зависимости от дополнительных критериев риска.

Так, нами были изучены особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных ИП в зависимости от уровня лейкоцитов (таблица 15).

Таблица 15 - Особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных ИП в зависимости от уровня лейкоцитов

Показатели	Лейкоциты $< 9 \times 10^9$ /л n=51	Лейкоциты $> 9 \times 10^9$ /л n=32
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	$5,6 \pm 0,17^{***}$	$6,47 \pm 0,23$
MCV (фл)	$89,93 \pm 1,80^{***}$	$82,61 \pm 2,12$
MCH (пг)	$27,83 \pm 0,73^{***}$	$24,14 \pm 0,79$
MCHC (г/л)	$30,64 \pm 0,35^*$	$28,45 \pm 0,63$
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	$349,88 \pm 20,62^{***}$	$524,41 \pm 36,66$
СОЭ (мм/час)	$4,84 \pm 1,08^*$	$2,20 \pm 0,43$

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

Высокий уровень лейкоцитов (более $9 \times 10^9/\text{л}$) сопровождался достоверно значимым ($p < 0,001$) повышением количества эритроцитов ($6,47 \pm 0,23 \times 10^{12}/\text{л}$) и тромбоцитов ($524,41 \pm 36,66 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с пациентами, у которых количество лейкоцитов было менее $9 \times 10^9/\text{л}$ ($5,6 \pm 0,17 \times 10^{12}/\text{л}$ и $349,88 \pm 20,62 \times 10^9/\text{л}$, соответственно). При этом такие показатели, как MCV, MCH, MCHC и СОЭ, с различной степенью достоверности, были снижены в группе больных ИП с уровнем лейкоцитов выше $9 \times 10^9/\text{л}$.

Данные закономерности отражают патогенетические механизмы при ИП, включающие гиперпролиферацию миелоидного ростка кроветворения при прогрессировании заболевания, которые необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

При анализе изменений показателей общего анализа крови в группах больных в зависимости от уровня тромбоцитов (до $300 \times 10^9/\text{л}$, $300-500 \times 10^9/\text{л}$ и свыше $500 \times 10^9/\text{л}$) выявлены особенности, представленные в таблице 16.

Таблица 16 - Особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных в зависимости от уровня тромбоцитов

Показатели	Тромбоциты < $300 \times 10^9/\text{л}$ n=29	Тромбоциты 300- $500 \times 10^9/\text{л}$ n=30	Тромбоциты > $500 \times 10^9/\text{л}$ n=24
Эритроциты($\times 10^{12}/\text{л}$)	$5,82 \pm 0,27^{**}$	$5,65 \pm 0,23^{**}$	$6,44 \pm 0,21$
Гемоглобин (г/л)	$166 \pm 2,40^{***}$	$158,73 \pm 2,66$	$154,67 \pm 2,99$
Гематокрит (%)	$50,64 \pm 1,86^{xx}$	$48,96 \pm 1,03$	$50,60 \pm 1,33$
MCV (фл)	$89,64 \pm 1,91^{xx}$	$87,63 \pm 2,78$	$83,38 \pm 2,53$
MCH (пг)	$27,59 \pm 0,80^{**}$	$26,58 \pm 1,16$	$24,77 \pm 0,91$
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$7,96 \pm 0,86^{***}$	$8,09 \pm 0,55^*$	$10,88 \pm 0,72$

Примечание: х/хх/ххх - значимость различия с группой с уровнем тромбоцитов $300-500 \times 10^9/\text{л}$,
 */**/** - значимость различия с группой с тромбоцитозом $>500 \times 10^9/\text{л}$; ***- $p < 0,001$, **-
 $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

В группе пациентов с высоким уровнем тромбоцитов (свыше $500 \times 10^9/\text{л}$) отмечены наибольшие из трех анализируемых групп показатели количества эритроцитов ($6,44 \pm 0,21 \times 10^{12}/\text{л}$) и лейкоцитов ($10,88 \pm 0,72 \times 10^9/\text{л}$) при достоверно ($p < 0,001$) меньшем уровне гемоглобина, что отражает прогрессирование заболевания по мере увеличения тромбоцитоза (гиперпролиферации мегакариоцитарного ростка кроветворения).

Достоверных различий по другим показателям не было.

При оценке анализируемых показателей в зависимости от уровня гематокрита ожидаемо выявлены более высокий уровень эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, уменьшение СОЭ в группе больных ИП с уровнем гематокрита $>45\%$, что представлено в таблице 17.

Таблица 17 - Особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных в зависимости от уровня гематокрита

Показатели	Гематокрит $<45\%$ n=15	Гематокрит $>45\%$ n=68
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,72 \pm 0,37^{***}$	$6,20 \pm 0,14$
Гемоглобин (г/л)	$149 \pm 2,94^*$	$162,54 \pm 1,72$
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$6,89 \pm 0,85^{**}$	$9,28 \pm 0,48$
СОЭ (мм/час)	$8,73 \pm 3,41^*$	$2,74 \pm 0,31$

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

В группе больных ИП с уровнем холестерина свыше $6,2$ ммоль/л отмечено наибольшее значение фактора Виллебранда ($178,35 \pm 2,01\%$), значимо ($p < 0,01$) отличающееся от аналогичного показателя в группах пациентов с более низким уровнем холестерина, что представлено в таблице 18. В группе больных с уровнем холестерина до $5,18$ ммоль/л зафиксировано значимо ($p < 0,01$) наименьшее значение уровня гемоглобина ($156,39 \pm 2,52$ г/л) из всех анализируемых групп.

Таблица 18 - Особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных в зависимости от уровня холестерина

Показатели	Холестерин < 5,18 ммоль/л n=23	Холестерин 5,18-6,20 ммоль/л n=43	Холестерин > 6,20 ммоль/л n=17
Гемоглобин (г/л)	156,39±2,52**	160,28±2,44	164,65±3,28
Фактор Виллебранда (%)	171,61±2,39**	172,14±1,44**	178,35±2,01

Примечание: */**/** - значимость различия с группой с уровнем холестерина > 6,20 ммоль/л;
**- p<0,01.

По остальным показателям достоверных различий не получено. Таким образом, связи между гиперхолестеринемией и изменениями в общем и биохимическом анализах крови у больных ИП нами не установлено.

Отдельно нами были оценены особенности анализируемых показателей в группе больных ИП с сопутствующей АГ.

Большая часть пациентов данной группы (60,7%) имели вторую стадию ИП. Достоверных различий по показателям общего анализа крови получено не было. Результаты анализа биохимических показателей представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Особенности биохимических показателей в группах больных ИП+АГ по стадиям заболевания

Показатели	I стадия ИП+АГ n=22	II стадия ИП+АГ n=34
Холестерин (ммоль/л)	5,61±0,17	5,63±0,14
Фибриноген (г/л)	3,27±0,08*	2,95±0,16
Фактор Виллебранда (%)	164,55±1,08*	180,91±1,13

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

Так, в группе пациентов со II стадией заболевания уровень фибриногена (2,95±0,16 г/л) был достоверно (p<0,05) ниже, чем в группе больных, имеющих I

стадию ИП+АГ ($3,27 \pm 0,08$ г/л). Тогда как уровень фактора Виллебранда при ПА стадии у больных ИП+АГ ($180,91 \pm 1,13\%$) был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с I стадией заболевания ($164,55 \pm 1,08\%$). 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.

Была проведена оценка особенностей анализируемых показателей в группе больных ИП+АГ в зависимости от степени АГ (таблица 20).

Таблица 20 - Особенности общего анализа крови и биохимических показателей в группах больных ИП+АГ в зависимости от степени АГ

Показатели	Группа контроля n=26	ИП+АГ 1 степень АГ n=22	ИП+АГ 2 степень АГ n=34	ИП без АГ n=27
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$4,49 \pm 0,13^{^{\wedge\wedge}/***/xxx}$	$5,71 \pm 0,31$	$5,92 \pm 0,20$	$6,13 \pm 0,26$
Гемоглобин (г/л)	$143,46 \pm 2,68^{^{\wedge}/***/xxx}$	$161,09 \pm 2,88$	$161,82 \pm 2,42$	$157,11 \pm 3,1$
Гематокрит (%)	$42,69 \pm 0,95^{^{\wedge\wedge}/***/xxx}$	$49,00 \pm 2,43$	$51,11 \pm 0,89$	$49,49 \pm 1,23$
МСН (пг)	$29,57 \pm 0,35^{^{\wedge}*/xx}$	$26,38 \pm 1,03$	$26,54 \pm 0,85$	$26,27 \pm 1,17$
МСНС (г/л)	$32,15 \pm 0,50^{^{\wedge}/***/xxx}$	$29,35 \pm 0,80$	$29,39 \pm 0,49$	$30,67 \pm 0,52$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$6,78 \pm 0,28^*$	$8,40 \pm 1,14$	$9,27 \pm 0,58$	$8,68 \pm 0,65$
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	$237,77 \pm 11,11^{^{\wedge\wedge}/***/x}$	$360,86 \pm 30,37$	$422,79 \pm 34,02$	$455,96 \pm 41,0$
СОЭ (мм/час)	$5,81 \pm 0,69^{^{\wedge\wedge}*/x}$	$5,45 \pm 2,35$	$3,18 \pm 0,53$	$3,31 \pm 0,72$
Холестерин (ммоль/л)	$4,73 \pm 0,10^{^{\wedge}/***/xxx}$	$5,46 \pm 0,16$	$5,73 \pm 0,15^{^{\wedge\wedge}}$	$5,08 \pm 0,13$
Фибриноген (г/л)	$3,34 \pm 0,11^{^{\wedge}/**}$	$3,20 \pm 0,15$	$3,00 \pm 0,14$	$2,88 \pm 0,10$
Фактор Виллебранда (%)	$103,35 \pm 4,87^{^{\wedge\wedge}/***/xxx}$	$174,23 \pm 2,21$	$174,65 \pm 1,71$	$170,74 \pm 1,88$

Примечание: */**/** - значимость различия с группой ИП+АГ с 2 степенью, х/хх/ххх - значимость различия с группой ИП+АГ с 1 степенью, ^/^/^ - значимость различия с группой ИП без АГ; ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, значимых отличий в группах с 1 и 2 степенью АГ у больных ИП ни по одному показателю не выявлено. Вместе с тем, определены два показателя, по которым группа контроля значимо отличалась от группы больных со 2 степенью АГ, при отсутствии отличий с группой пациентов с 1 степенью АГ. Уровень лейкоцитов в группе больных ИП со 2 степенью АГ ($9,27 \pm 0,58 \times 10^9/\text{л}$) был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля ($6,78 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$). Уровень фибриногена в данной группе пациентов ($3,00 \pm 0,14$ г/л) был достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе контроля ($3,34 \pm 0,11$ г/л). Кроме того, выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение уровня холестерина у пациентов ИП+АГ со 2 степенью АГ по сравнению с группой ИП без АГ ($5,73 \pm 0,15$ ммоль/л и $5,08 \pm 0,13$ ммоль/л, соответственно), что, вероятно, отражает начальные нарушения липидного обмена у больных ИП при 2 степени АГ. Таким образом, нами не выявлено особенностей в общем и биохимическом анализе крови у пациентов с начальными стадиями ИП в зависимости от наличия АГ 1 или 2 степени.

При разделении пациентов данной группы наблюдения в зависимости от степени риска развития тромбозов выявлены особенности, отражающие прогрессирование эндотелиальной дисфункции в группе высокого риска, представленные в таблице 21.

Таблица 21 - Особенности биохимических показателей в группах больных ИП+АГ в зависимости от наличия/отсутствия риска тромбозов

Показатели	Высокий риск ИП+АГ n=40	Низкий риск ИП+АГ n=16
Холестерин (ммоль/л)	$5,83 \pm 0,13^*$	$5,12 \pm 0,11$
Фибриноген (г/л)	$2,94 \pm 0,09^{**}$	$3,42 \pm 0,27$
Фактор Виллебранда (%)	$176,83 \pm 1,47^*$	$168,63 \pm 2,44$

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

У пациентов с высоким риском развития тромбозов имело место статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня холестерина ($5,83 \pm 0,13$ ммоль/л) и фактора Виллебранда ($176,83 \pm 1,47\%$) при достоверно ($p < 0,01$) более

низком уровне фибриногена ($2,94 \pm 0,09$ г/л) по сравнению с группой низкого риска ($5,12 \pm 0,11$ ммоль/л, $168,63 \pm 2,44\%$ и $3,42 \pm 0,27$ г/л, соответственно).

Всем наблюдаемым пациентам проведено определение уровня эндотелина-1, как «золотого стандарта», отражающего функцию сосудистого эндотелия, и S-РЕСАМ (эндотелиальной молекулы адгезии тромбоцитов) методом ИФА.

В таблице 22 представлены результаты анализа данных параметров в основной группе больных ИП.

Таблица 22 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-РЕСАМ в группах наблюдаемых пациентов

Показатели	Основная группа (ИП) n=83	Группа сравнения (АГ без ИП) n=26	Группа контроля n=26
ЭТ-1 (фмоль/мл)	$2,63 \pm 0,33^{**/xx}$	$1,38 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,14$
S-РЕСАМ (нг/мл)	$9,37 \pm 0,23^{*/xxx}$	$7,12 \pm 0,44$	$7,95 \pm 0,50$

Примечание: х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, */**/** - значимость различия с группой контроля; ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

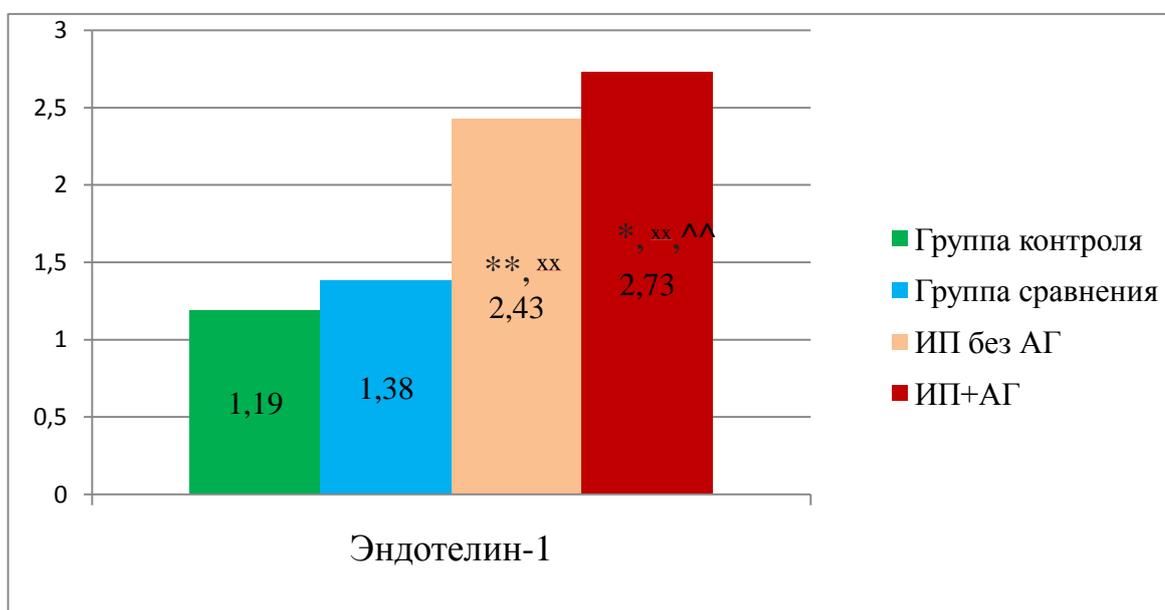
Уровень эндотелина-1 был достоверно ($p < 0,01$) повышен в группе больных ИП ($2,63 \pm 0,33$ фмоль/мл) относительно группы сравнения ($1,38 \pm 0,11$ фмоль/мл) и группы контроля ($1,19 \pm 0,14$ фмоль/мл). Отмечена тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 в группе сравнения относительно группы контроля. Полученные данные подтверждают наличие дисфункции сосудистого эндотелия у больных ИП, а также ее начальные проявления в группе сравнения (пациенты с АГ 1 и 2 степени). Показатель S-РЕСАМ в группе наблюдаемых 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. Аналогичная тенденция прослеживается внутри 1 и 2 групп наблюдения относительно групп сравнения и контроля (таблица 23).

Таблица 23 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-РЕСАМ в группах наблюдаемых больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Показатели	1 группа (ИП с АГ) n=56	2 Группа (ИП без АГ) n=27	Группа сравнения =26	Группа контроля n=26
ЭТ-1 (фмоль/мл)	2,73±0,40 ^{*/xx/^^}	2,43±0,61 ^{**/xx}	1,38±0,11	1,19±0,14
S-РЕСАМ (нГ/мл)	9,17±0,23 ^{*/xxx}	9,79±0,51 ^{*/xxx}	7,12±0,44	7,95±0,50

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

При этом имеет место статистически значимое (p<0,01) более высокое значение эндотелина-1 в группе больных ИП+АГ по сравнению с больными ИП без АГ, свидетельствующее о вкладе артериальной гипертензии в прогрессирование эндотелиальной дисфункции (рисунок 7).



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

Рис. 7. Уровень эндотелина-1 в группах больных ИП в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

Значимых различий между 1 и 2 группами наблюдения по значению S-PECAM не выявлено.

Выявлена тенденция к увеличению уровня эндотелина-1 в группе пациентов со IIА стадией ИП, отражающая прогрессирование нарушений функции сосудистого эндотелия по сравнению с больными I стадией истинной полицитемией.

В группах больных в зависимости от длительности ИП достоверных различий не найдено.

При сравнительной оценке особенностей анализируемых показателей в группах больных истинной полицитемией с высоким и низким риском развития тромбозов отмечено увеличение уровня эндотелина-1 в группе больных с высоким риском, имеющих более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия (таблица 24).

Таблица 24 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PECAM в группах больных ИП с высоким и низким риском развития тромботических осложнений

Показатели	Высокий риск n=47	Низкий риск n=36
ЭТ-1 (фмоль/мл)	3,18±0,45*	1,90±0,46
S-PECAM (нг/мл)	9,13±0,29	9,69±0,36

Примечание: *- p<0,05.

Нами проанализированы особенности изменений уровня эндотелина-1 и молекулы адгезии S-PECAM в группах с учетом дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у наблюдаемых больных и прогрессирования истинной полицитемии.

При сравнении показателей по группам относительно уровня лейкоцитов у больных с ИП выявлена тенденция к увеличению уровня эндотелина-1 и молекулы адгезии S-PECAM у больных истинной полицитемией с лейкоцитозом выше $9 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 25).

Таблица 25 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PESAM по группам относительно уровня лейкоцитов у больных с ИП

Показатели	Лейкоциты $< 9 \times 10^9/\text{л}$ n=51	Лейкоциты $> 9 \times 10^9/\text{л}$ n=32
ЭТ-1 (фмоль/мл)	2,51±0,41	2,81±0,56
S-PESAM (нг/мл)	9,10±0,25	9,81±0,43

При изучении данных показателей в зависимости от тромбоцитоза у больных ИП выявлена тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 в группах по мере возрастания уровня тромбоцитов, что отражено в таблице 26.

Таблица 26 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PESAM по группам в зависимости от уровня тромбоцитоза у больных с ИП

Показатели	Тромбоциты	Тромбоциты	Тромбоциты
	$< 300 \times 10^9/\text{л}$ n=29	$300-500 \times 10^9/\text{л}$ n=30	$> 500 \times 10^9/\text{л}$ n=24
ЭТ-1 (фмоль/мл)	1,82±0,30	2,57±0,48	3,68±0,88
S-PESAM (нг/мл)	9,38±0,44	9,32±0,25	9,43±0,49

Также мы наблюдали максимальное значение S-PESAM в группе больных с высоким уровнем тромбоцитов ($> 500 \times 10^9/\text{л}$), что закономерно отражает прямую связь данного показателя, как ингибитора тромбообразования, с уровнем тромбоцитоза у больных ИП.

В группе больных ИП в зависимости от уровня гематокрита достоверных различий по данным показателям получено не было, однако выявлено более высокое значение уровня ЭТ-1 в группе больных с уровнем гематокрита выше 45% (2,87±0,40 фмоль/мл) по сравнению с группой больных с уровнем гематокрита ниже 45% (1,53±0,13 фмоль/мл).

Статистически значимые различия ($p < 0,001$) по уровню ЭТ-1 выявлены в группе больных ИП с уровнем холестерина выше 6,2 ммоль/л, чем в группах с более низкими значениями холестерина (таблица 27).

Таблица 27 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PECAM по группам в зависимости от уровня холестерина у больных с ИП

Показатели	Холестерин < 5,18 ммоль/л n=23	Холестерин 5,18-6,20 ммоль/л n=43	Холестерин > 6,20 ммоль/л n=17
ЭТ-1 (фмоль/мл)	1,88±0,63***	2,12±0,35***	4,94±0,87
S-PECAM (нг/мл)	9,29±0,48	9,25±0,30	9,78±0,49

Примечание: *** - значимость различия с группой с холестерином > 6,20 ммоль/л; ***- р<0,001.

Выявленное максимальное значение S-PECAM в группе больных ИП с уровнем холестерина > 6,20 ммоль/л также подтверждает связь последнего, как одного из факторов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, с активацией молекулы адгезии S-PECAM.

Изучение данных показателей в группе больных ИП+АГ выявило тенденции, представленные в таблицах 28 и 29.

Таблица 28 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PECAM у больных ИП по группам в зависимости от стадии заболевания

Показатели	I стадия ИП+АГ n=22	II стадия ИП+АГ n=34
ЭТ-1 (фмоль/мл)	2,46±0,42	2,90±0,60
S-PECAM (нг/мл)	9,34±0,39	9,06±0,28

Таблица 29 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PECAM в группе больных ИП+АГ в зависимости от степени АГ

Показатели	Группа	ИП+АГ	ИП+АГ	ИП без АГ
	контроля n=26	1 степень АГ n=22	2 степень АГ n=34	n=27
ЭТ-1 (фмоль/мл)	1,19±0,14 ^{^/**/xx}	2,85±0,73 ^{^^}	2,65±0,46 ^{^^}	2,43±0,61
S-PECAM (нг/мл)	7,95±0,50 ^{^/**/x}	9,23±0,26	9,13±0,34	9,79±0,51

Примечание: ***/** - значимость различия с группой ИП+АГ с 2 степенью, x/xx - значимость различия с группой ИП+АГ с 1 степенью, ^/^^ - значимость различия с группой ИП без АГ; **- р<0,01, *- р<0,05.

В группе больных ИП+АГ со IIА стадией отмечены более высокие показатели эндотелина-1 ($2,90 \pm 0,60$ фмоль/мл) в сравнении с группой ИП+АГ с I стадией заболевания ($2,46 \pm 0,42$ фмоль/мл).

Достоверных различий по данным показателям в группе больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от степени АГ не выявлено.

Выявлены особенности анализируемых показателей у пациентов ИП+АГ в группах в зависимости от степени риска развития тромботических осложнений (таблица 30).

Таблица 30 - Показатели уровня эндотелина-1 и S-PECAM в группе больных ИП+АГ в зависимости от степени риска развития тромбозов

Показатели	Высокий риск ИП+АГ n=40	Низкий риск ИП+АГ n=16
ЭТ-1 (фмоль/мл)	$2,88 \pm 0,44$	$2,33 \pm 0,88$
S-PECAM (нг/мл)	$9,32 \pm 0,30$	$8,80 \pm 0,26$

У пациентов с ИП в сочетании с АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов, отмечены более высокие показатели уровня эндотелина-1 ($2,88 \pm 0,44$ фмоль/мл) и S-PECAM ($9,32 \pm 0,30$ нг/мл) относительно больных с низким риском ($2,33 \pm 0,88$ фмоль/мл и $8,80 \pm 0,26$ нг/мл, соответственно).

Таким образом, проведенный нами анализ особенностей общего и биохимического анализов крови, результатов ИФА у больных на ранних стадиях ИП в сочетании с АГ выявил изменения, отражающие проявления основного заболевания в виде гиперпролиферации трех ростков кроветворения, активацию молекулы адгезии S-PECAM и дисфункцию сосудистого эндотелия.

3.2. Особенности процессов микроциркуляции у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией

Изменения гемопоза при ИП в итоге приводят к гиперволемии, повышению вязкости крови, нарушениям микроциркуляции. С одной стороны,

нарушение реологических свойств крови, увеличение объема циркулирующих эритроцитов, повышение показателя гематокрита, вязкости крови, изменения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза способствуют формированию артериальной гипертензии при истинной полицитемии. С другой, сама артериальная гипертензия является независимым фактором риска возникновения тромботических и цереброваскулярных осложнений, вызывая нарушения морфологии и функции эндотелия, что ухудшает прогноз и отягощает течение артериальной гипертензии при истинной полицитемии [10, 217].

Изменения микроциркуляции возникают задолго до появления симптомов заболевания, а исчезают позже достижения ремиссии или выздоровления, поэтому оценка состояния микроциркуляторного русла несет ценную диагностическую и прогностическую информацию в комплексе клинических данных [104, 110].

Именно нарушения процессов микроциркуляции являются одними из первых, а порой и единственными проявлениями заболевания. Сосудистый эндотелий играет важную роль в процессах свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной способности миокарда, метаболического обеспечения мозга. В онкогематологической практике проблема нарушения микроциркуляции у больных миелопролиферативными заболеваниями в настоящее время остается малоизученной.

Нами изучены изменения процессов микроциркуляции у больных истинной полицитемией с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

В ходе изучения процессов микроциркуляции у пациентов с истинной полицитемией получены результаты, отраженные в таблице 31. Отмечен более низкий ($p < 0,05$) показатель микроциркуляции среднего значения перфузии M и в группе наблюдаемых больных ($15,40 \pm 0,48$ пф.ед.), и в группе сравнения ($16,34 \pm 0,42$ пф.ед.) относительно группы контроля ($18,44 \pm 0,34$ пф.ед.) при тенденции к снижению данного показателя у пациентов с ИП относительно группы сравнения. Коэффициент вариации микрокровотока K_v также был

снижен в группе больных ИП ($p < 0,001$) и в группе сравнения ($p < 0,05$) ($6,15 \pm 0,39$ и $6,09 \pm 0,44$, соответственно) по сравнению с группой контроля ($9,08 \pm 0,73$).

Поскольку данный коэффициент характеризует общую напряженность регуляции без анализа составляющих механизмов регуляции, то полученные данные говорят об уменьшении активности регуляции в общей группе больных ИП.

Таблица 31 - 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.)	$15,40 \pm 0,48^*$	$16,34 \pm 0,42^*$	$18,44 \pm 0,34$
Кv	$6,15 \pm 0,39^{***}$	$6,09 \pm 0,44^*$	$9,08 \pm 0,73$
Ан	$0,51 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$
Ам	$0,40 \pm 0,01^{***}$	$0,46 \pm 0,02^{**}$	$0,51 \pm 0,02$
Аэ	$0,44 \pm 0,02^x$	$0,50 \pm 0,02^{***}$	$0,39 \pm 0,02$
ИДП	$24,52 \pm 2,71$	$30,67 \pm 4,62$	$28,03 \pm 4,53$
РКК	$145,23 \pm 3,02^{*/xxx}$	$138,23 \pm 1,86^*$	$129,41 \pm 2,01$
Sm	$3,95 \pm 0,31^{*/xx}$	$4,65 \pm 0,19^{**}$	$5,14 \pm 0,27$
I	$20,69 \pm 3,40^{***/xxx}$	$37,14 \pm 0,92^{**}$	$43,62 \pm 2,39$
R/S	$0,51 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,08$
Но	$0,34 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$
D2	$1,37 \pm 0,03^{**/xx}$	$1,47 \pm 0,02$	$1,48 \pm 0,02$

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

Выявлено снижение нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с миогенной регуляцией микроциркуляторного русла, Ам в группе больных ИП ($p < 0,001$) и в группе сравнения ($p < 0,05$) относительно группы контроля ($0,40 \pm 0,01$, $0,46 \pm 0,02$ и $0,51 \pm 0,02$, соответственно).

Самое низкое значение Ам зафиксировано в группе больных ИП, что говорит о снижении числа открытых прекапиллярных сфинктеров, а, значит, и количества функционирующих капилляров при данной патологии.

Отмечена тенденция к повышению нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, Аэ в группе больных ИП ($0,44 \pm 0,02$) по сравнению с группой контроля ($0,39 \pm 0,02$). Однако этот показатель в группе наблюдаемых больных был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения, где был самый высокий показатель ($0,50 \pm 0,02$), достоверно ($p < 0,001$) отличающийся от группы контроля.

Показатель Аэ характеризует приток крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и крупные артериолы. Учитывая полученные данные, можно констатировать, что в общей группе больных ИП имеется тенденция к повышению притока крови по примыкающим к микроциркуляторному руслу мелких сосудов, при этом он особенно повышен в группе пациентов с артериальной гипертензией.

По показателю нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с нейрогенной регуляцией микроциркуляторного русла, Ан достоверных различий получено не было.

Индекс дыхательной пробы ИДП также имел тенденцию к снижению в группе пациентов с ИП без достоверных различий с группами сравнения и контроля.

Индекс дыхательной пробы анализируется совместно с относительной амплитудой осцилляций, обусловленной нейрогенной регуляцией - Ан. Снижение этих двух показателей свидетельствует о гипосимпатикотонии.

Показатель резерва кровотока РКК был статистически значимо ($p < 0,05$) выше и у больных ИП ($145,23 \pm 3,02$), и в группе сравнения ($138,23 \pm 1,86$) относительно группы контроля ($129,41 \pm 2,01$). При этом отмечен достоверно более высокий показатель у больных ИП относительно группы сравнения.

Комплексная оценка изменений анализируемых показателей (M - снижен, РКК повышен и Kv снижен) подтверждает наличие у больных с ИП спастического типа микроциркуляции.

Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке S_m у больных ИП ($3,95 \pm 0,31$) был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и группе контроля ($p < 0,01$) ($4,65 \pm 0,19$ и $5,14 \pm 0,27$, соответственно), что свидетельствует об увеличении потребления кислорода тканями. Данный показатель был достоверно ниже ($p < 0,01$) и в группе сравнения относительно группы контроля.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I у пациентов с ИП ($20,69 \pm 3,40$) был достоверно ($p < 0,001$) снижен относительно группы сравнения ($37,14 \pm 0,92$) и группы контроля ($43,62 \pm 2,39$). При этом показатель I был статистически значимо ниже ($p < 0,01$) в группе сравнения относительно группы контроля.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I [82] коррелирует с показателем A_m (число функционирующих капилляров). В нашем исследовании индекс I и показатель A_m изменялись в одном направлении (оба снижены), что говорит о наличии функциональных расстройств или компенсации и об отсутствии значительных расстройств микроциркуляции, при которых не наблюдается однонаправленная связь этих параметров.

По значениям показателя Херста (R/S) и относительной энтропии Но достоверных различий не получено, имелась тенденция к снижению данных показателей в группе больных ИП и в группе сравнения.

Показатель корреляционной размерности D_2 был статистически значимо ($p < 0,01$) снижен ($1,37 \pm 0,03$) относительно группы сравнения ($1,47 \pm 0,02$) и группы контроля ($1,48 \pm 0,02$), что отражает уменьшение активности всех регуляторных механизмов.

Результаты изучения особенностей анализируемых показателей в зависимости от стадии ИП представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группах пациентов по стадиям ИП

Показатели	I стадия ИП n=36	II стадия ИП n=47
M (пф.ед.)	15,96±0,80**	14,97±0,60
Kv (%)	5,89±0,33	6,35±0,64
Ан	0,50±0,02	0,53±0,02
Ам	0,40±0,02	0,41±0,02
Аэ	0,41±0,02	0,46±0,03
ИДП	28,65±4,05**	21,35±3,60
РКК	142,78±5,16	147,10±3,60
Sm	3,77±0,38	4,08±0,47
I	19,98±4,37	21,23±5,02
R/S	0,50±0,06	0,53±0,06
Но	0,36±0,03	0,33±0,01
D ₂	1,39±0,04	1,36±0,04

Примечание: ** - $p < 0,01$.

Статистически значимые различия ($p < 0,01$) у больных ИП в зависимости от стадии заболевания отмечены по показателям M и ИДП. У пациентов со II стадией заболевания выявлены более низкие показатели M (14,97±0,60) и ИДП (21,35±3,60), чем в группе больных с I стадией ИП (15,96±0,80 и 28,65±4,05, соответственно).

Нами проанализированы показатели микроциркуляции в зависимости от длительности течения ИП (таблица 33).

Отмечены тенденции к снижению показателей M, Sm и увеличению Kv у пациентов, имеющих ИП более 1 года, по сравнению с пациентами, которым диагноз поставлен в течение года. Индекс дыхательной пробы ИДП имел тенденцию к снижению по мере увеличения длительности заболевания при его достоверном ($p < 0,05$) снижении в группе больных с анамнезом ИП более 5 лет

(14,90±3,00) относительно пациентов с установленным диагнозом до 1 года (34,05±5,57).

Таблица 33 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группах пациентов по длительности течения ИП

Показатели	до 1 года	от 1 до 5 лет	5 лет и выше
М (пф.ед.)	16,15±1,02	15,01±0,70	15,19±0,85
Kv (%)	5,17±0,40	6,78±0,79	6,23±0,46
Ан	0,50±0,03	0,53±0,02	0,49±0,02
Ам	0,41±0,02	0,40±0,02	0,41±0,03
Аэ	0,43±0,03	0,41±0,02	0,50±0,04
ИДП	34,05±5,57*	23,77±4,25	14,90±3,00
РКК	139,94±6,80 ^{*/xx}	148,83±4,87	145,34±2,62
Sm	4,60±0,74	3,47±0,44	3,97±0,38
I	37,87±8,95 ^{**/x}	14,57±3,46	11,15±3,19
R/S	0,51±0,08	0,56±0,06	0,43±0,09
Но	0,33±0,01	0,36±0,03	0,34±0,01
D ₂	1,46±0,02 ^{x x}	1,30±0,06	1,40±0,03

Примечание: */**/** - значимость различия с группой ИП более 5 лет, x/xx/xxx - значимость различия с группой ИП от 1 до 5 лет; ***- p<0,001, **- p<0,01, *- p<0,05.

Выявлено статистически более низкое значение РКК в группе пациентов с длительностью ИП до года по сравнению с группами больных со стажем заболевания более 1 года. Индекс удельного потребления кислорода в ткани имел минимальное значение при длительности ИП более 5 лет (11,15±3,19) и достоверно (p<0,01) отличался от больных со стажем заболевания менее года (37,87±8,95). У больных с длительностью ИП от 1 до 5 лет также отмечалось достоверное (p<0,05) снижение I (14,57±3,46) по сравнению с группой пациентов со стажем заболевания до года. Показатель корреляционной размерности D₂ был

выше в группе пациентов с анамнезом заболевания до года ($1,46 \pm 0,02$), при его достоверном ($p < 0,01$) различии с группой больных ИП со стажем от 1 до 5 лет ($1,30 \pm 0,06$). Полученные результаты свидетельствуют о более глубоких нарушениях процессов микроциркуляции по мере увеличения длительности заболевания.

Проведен анализ особенностей показателей микроциркуляции внутри основной группы в зависимости от наличия сопутствующей АГ (таблица 34).

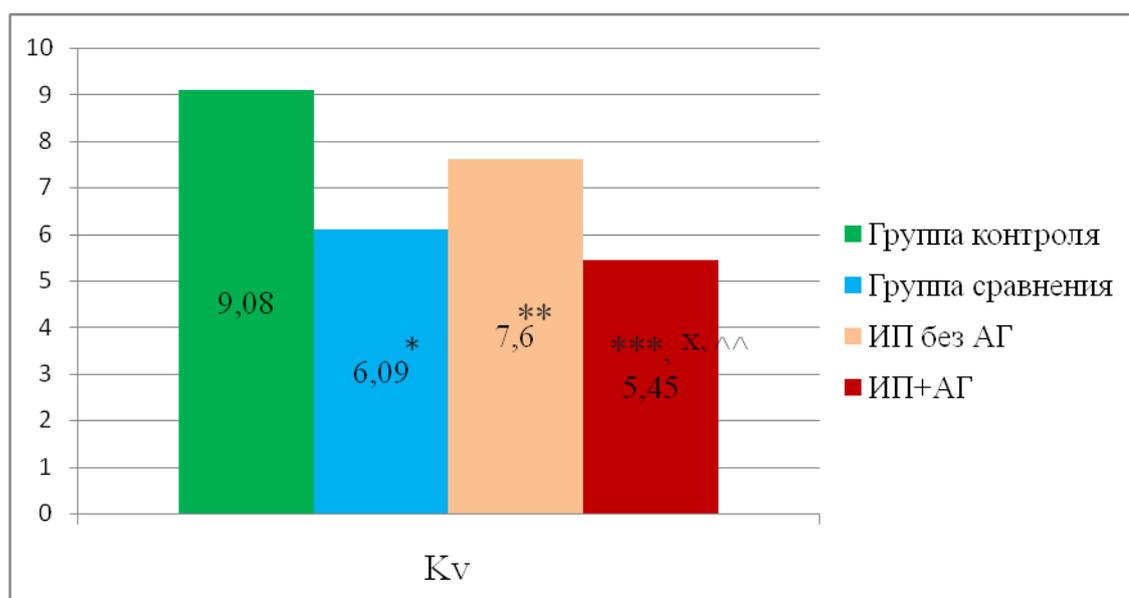
Таблица 34 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, у пациентов по группам исследования

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.)	$15,37 \pm 0,63^{***/xxx}$	$15,47 \pm 0,72^{***}$	$16,34 \pm 0,42^*$	$18,44 \pm 0,34$
Кv (%)	$5,45 \pm 0,26^{***/x/\wedge}$	$7,60 \pm 1,01^{**}$	$6,09 \pm 0,44^*$	$9,08 \pm 0,73$
Ан	$0,50 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$
Ам	$0,43 \pm 0,01^{***/\wedge\wedge}$	$0,36 \pm 0,02^{***/xxx}$	$0,46 \pm 0,02^{**}$	$0,51 \pm 0,02$
Аэ	$0,42 \pm 0,02^{xxx/\wedge}$	$0,47 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,02^{***}$	$0,39 \pm 0,02$
ИДП	$21,86 \pm 3,05^{***/xxx/\wedge}$	$30,04 \pm 5,33$	$30,67 \pm 4,62$	$28,03 \pm 4,53$
РКК	$142,67 \pm 2,57^{*/x/\wedge\wedge}$	$150,54 \pm 7,60^{*/x}$	$138,23 \pm 1,86^*$	$129,41 \pm 2,01$
Sm	$3,62 \pm 0,25^{***/x}$	$4,61 \pm 0,80$	$4,65 \pm 0,19^{**}$	$5,14 \pm 0,27$
I	$18,89 \pm 3,52^{***/xxx}$	$24,40 \pm 7,54^{***/xxx}$	$37,14 \pm 0,92^{**}$	$43,62 \pm 2,39$
R/S	$0,46 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,08$
Но	$0,35 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,00$
D2	$1,35 \pm 0,03^{*/x \ x / \wedge}$	$1,42 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,02$	$1,48 \pm 0,02$

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 пациентов с ИП выявлены те же тенденции по показателям микроциркуляции, что и в основной группе. То есть по показателям М, Кv, Ам,

Аэ, РКК, I и Но эти изменения отмечены у пациентов с ИП независимо от наличия или отсутствия АГ. Вместе с тем отмечен ряд особенностей, характерных для каждой из этих групп. Так, коэффициент вариации микрокровотока K_v был достоверно ниже в группе больных ИП+АГ ($5,45 \pm 0,26$) по сравнению со 2 группой ($7,60 \pm 1,01$), группами сравнения и контроля, что говорит о более выраженном снижении общей напряженности регуляции кровотока в группе больных ИП+АГ (рисунок 8).



Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, ^/^/^ - значимость различия между 1 и 2 группами наблюдения;

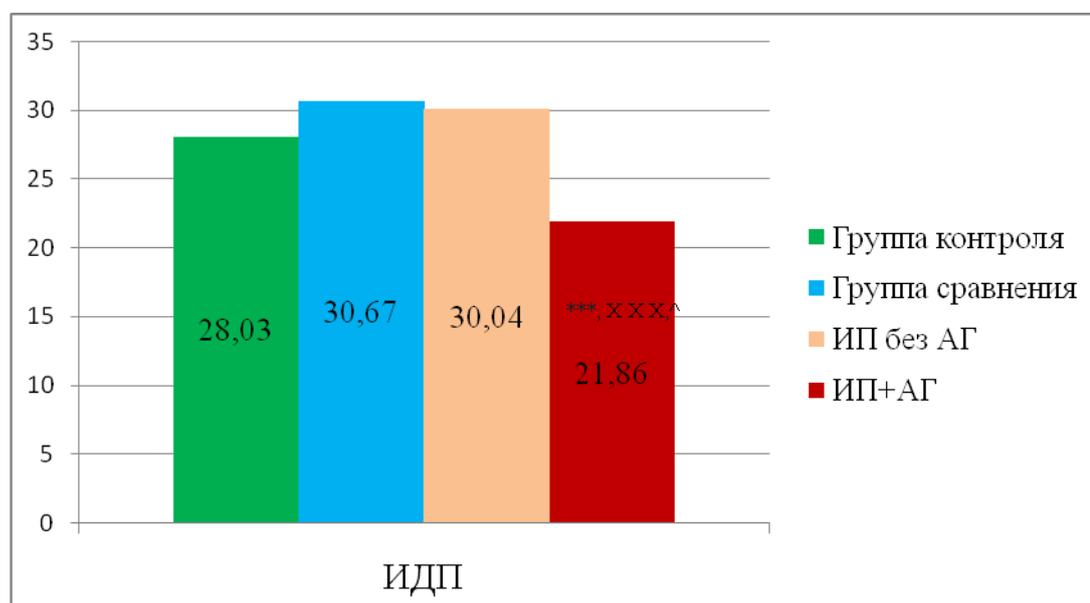
***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Рис. 8. Коэффициент вариации у больных ИП в зависимости от наличия АГ.

При снижении показателя Ам в обеих группах больных ИП относительно групп сравнения и контроля отмечено достоверное ($p < 0,001$) различие по данному показателю между ними за счет наибольшего его снижения во 2 группе (ИП без АГ). В этой же группе пациентов отмечается достоверно более высокие показатели Аэ ($0,47 \pm 0,03$) по сравнению с I группой ($0,42 \pm 0,02$), сопоставимые по уровню с группой сравнения ($0,50 \pm 0,02$).

Наибольшее снижение показателя Ам говорит о том, что в группе пациентов ИП без АГ имеется наиболее выраженное снижение числа открытых прекапиллярных сфинктеров и количества функционирующих капилляров, сочетающееся с повышением притока крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и крупные артериолы (показатель Аэ повышен).

Показатель ИДП в основной группе пациентов с ИП имел тенденцию к снижению, а в группе ИП+АГ выявлено достоверно низкий уровень данного показателя ($21,86 \pm 3,05$) относительно группы ИП без АГ ($30,04 \pm 5,33$), групп сравнения ($30,67 \pm 4,62$) и контроля ($28,03 \pm 4,53$) (рисунок 9).



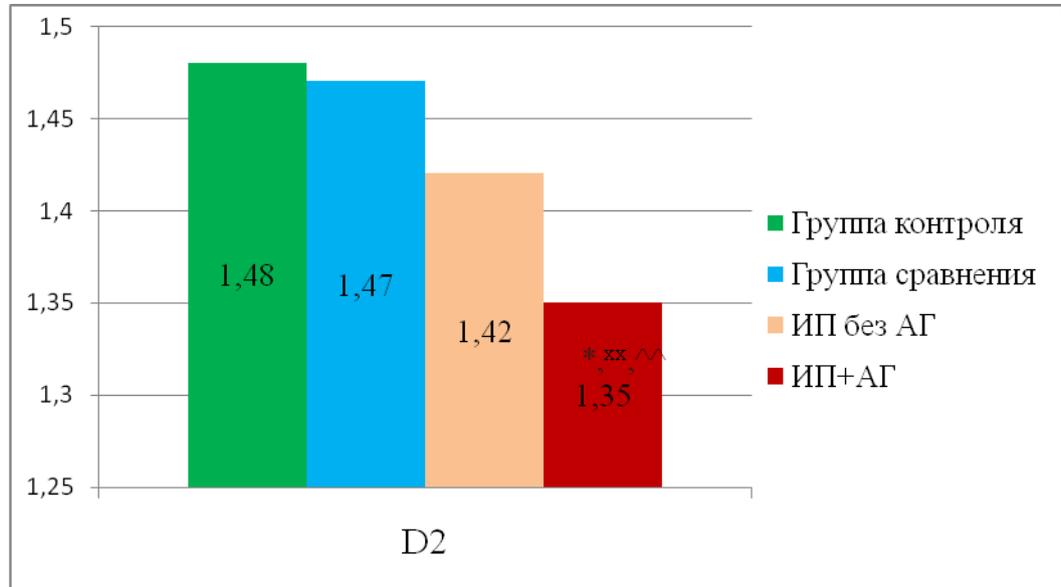
Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия между 1 и 2 группами наблюдения;

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

Рис. 9. Индекс дыхательной пробы в группах больных ИП в зависимости от наличия АГ.

Максимальное значение показателя РКК было отмечено во 2 группе пациентов ($150,54 \pm 7,60$), что достоверно значимо ($p < 0,001$) отличалось от показателя РКК 1 группы ($142,67 \pm 2,57$).

У пациентов с ИП в сочетании с АГ показатель D2 имел самое низкое значение ($1,35 \pm 0,03$), достоверно отличающееся не только от групп сравнения и контроля ($1,47 \pm 0,02$ и $1,48 \pm 0,02$, соответственно), но и от 2 группы наблюдения ($1,42 \pm 0,05$) (рисунок 10).



Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх - значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия между 1 и 2 группами наблюдения; ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Рис. 10. Показатель корреляционной размерности в группах больных ИП в зависимости от наличия АГ.

Нами проведен анализ показателей микроциркуляции у больных истинной полицитемией в зависимости от степени риска развития тромбозов. Соответствующие данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группах пациентов в зависимости от степени риска развития тромбозов

Показатели	Высокий риск n=47	Низкий риск n=36
Но	$0,32 \pm 0,01^{**}$	$0,37 \pm 0,03$
D ₂	$1,34 \pm 0,04^{**}$	$1,42 \pm 0,04$

Примечание: **- $p < 0,01$.

В группе больных ИП с высоким риском развития тромбозов уровень показателей D_2 ($1,34 \pm 0,04$) и Ho ($0,32 \pm 0,01$) был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов с низким риском ($1,42 \pm 0,04$ и $0,37 \pm 0,03$, соответственно). По остальным показателям достоверных различий не выявлено.

При оценке особенностей показателей микроциркуляции в группах больных в зависимости от дополнительных критериев риска (лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень гематокрита $>45\%$, повышение уровня холестерина) достоверных различий не выявлено.

При изучении особенностей показателей микроциркуляции в зависимости от степени риска развития тромбозов внутри группы пациентов с ИП в сочетании с АГ выявлены закономерности, отраженные в таблице 36.

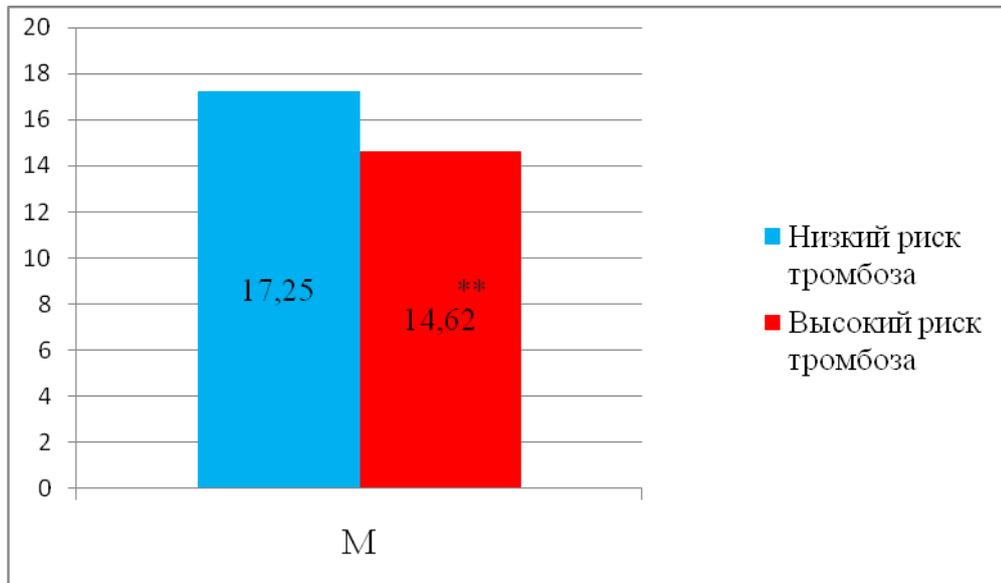
Таблица 36 - Особенности показателей микроциркуляции в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от степени риска развития тромбозов

Показатели	ИП+АГ Высокий риск n=40	ИП+АГ Низкий риск n=16
М (пф.ед.)	$14,62 \pm 0,85^{**}$	$17,25 \pm 0,31$
Sm	$4,09 \pm 0,29^*$	$2,47 \pm 0,39$
Ho	$0,33 \pm 0,01^{**}$	$0,40 \pm 0,06$
D_2	$1,34 \pm 0,04^{**}$	$1,38 \pm 0,08$

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

В группе пациентов с высоким риском развития тромбозов отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение не только показателей D_2 , Ho , как в основной группе, но и показателя М (рисунок 11).

Данные изменения свидетельствуют о более глубоких расстройствах микроциркуляции в группе больных ИП+АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов.



Примечание: ** - $p < 0,01$ в сравнении с группой с низким риском.

Рис. 11. Показатель перфузии в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от степени риска развития тромбозов.

Кроме того, достоверно ($p < 0,05$) более низкое значение имел показатель S_m в группе больных ИП с низким риском развития тромбозов, отражающий повышенное потребление кислорода тканями на уровне микрокровотока.

В этой же группе пациентов с ИП в сочетании с АГ проведена оценка особенностей показателей микроциркуляции в зависимости от стадии заболевания. Соответствующие данные представлены в таблице 37. При ПА стадии у пациентов с ИП в сочетании с АГ выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение показателей М и ИДП, отмеченное ранее и в основной группе.

Таблица 37 - Показатели микроциркуляции у пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от стадии заболевания

Показатели	I стадия ИП+АГ n=22	IIA стадия ИП+АГ n=34
М (пф.ед.)	15,85±1,22**	15,06±0,69
Ан	0,45±0,02**	0,54±0,02
ИДП	28,24±5,31**	17,73±3,55

Примечание: ** - $p < 0,01$.

Дополнительной особенностью является достоверность ($p < 0,01$) различий по показателю Ан в данных группах. Сочетание более высокого показателя Ан со снижением М у пациентов ИП+АГ со ПА стадией свидетельствует о более выраженных процессах спазмирования артерио-венулярных анастомозов и снижении их колебательной активности.

При оценке показателей микроциркуляции у наблюдаемых пациентов из группы ИП+АГ в зависимости от степени артериальной гипертензии получены результаты, представленные в таблице 38.

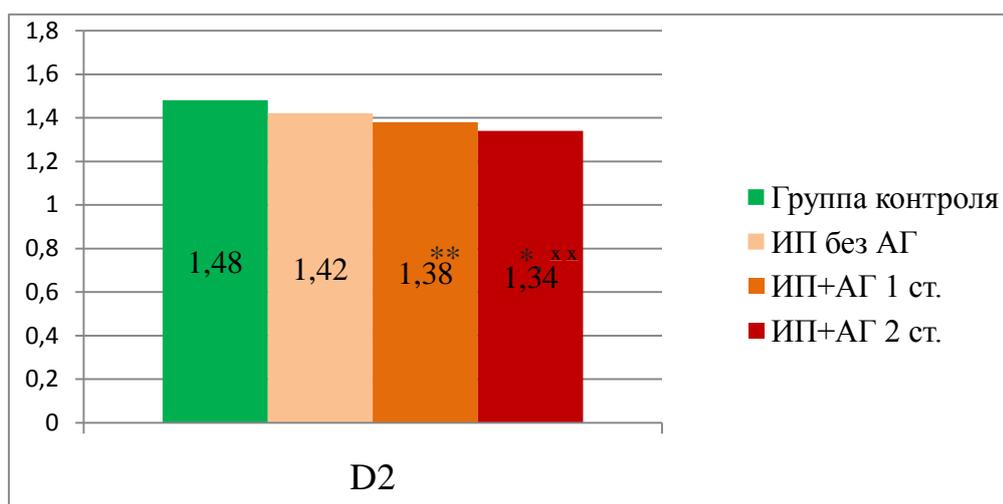
Таблица 38 - Показатели микроциркуляции у пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от степени АГ

Показатели	Группа контроля n=26	ИП+АГ 1 степень АГ n=22	ИП+АГ 2 степень АГ n=34	ИП без АГ n=27
М (пф.ед.)	18,44±0,34 ^{^^*/xxx}	14,23±1,02	16,11±0,79	15,47±0,72
Кv (%)	9,08±0,73 ^{^^***/xxx}	5,36±0,41 ^{^^}	5,51±0,35 ^{^^}	7,60±1,01
Ам	0,51±0,02 ^{^^/**/x}	0,43±0,02 [^]	0,43±0,02 [^]	0,36±0,02
РКК	129,41±2,01 ^{^*/x}	145,67±4,46	140,72±3,10	150,54±7,60
D ₂	1,48±0,02 ^{*/xx}	1,38±0,03	1,34±0,05 [^]	1,42±0,05

Примечание: ^/^/^/^^ - значимость различия с группой ИП без АГ, ***/*** - значимость различия с группой ИП+АГ 2 степень АГ, x/xx/xxx - значимость различия с группой ИП+АГ 1 степень АГ; ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Значимых отличий ни по одному показателю не выявлено, однако отмечено статистически значимо ($p < 0,05$) более низкое значение D₂ в группе больных со 2 степенью АГ (1,34±0,05) в сравнении с группой больных ИП без АГ (1,42±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 (рисунок 12).



Примечание: */**/** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх - значимость различия с группой ИП без АГ; ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$.

Рис. 12. Показатель корреляционной размерности у пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от степени АГ.

Таким образом, анализ показателей микроциркуляции у пациентов на ранних стадиях ИП выявил ряд особенностей в зависимости от наличия сопутствующей АГ, стадии основного заболевания, степени АГ и группы риска развития тромбоза.

3.3. Особенности реологических свойств крови, вязкости, агрегации, дезагрегации, деформируемости эритроцитов у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией

У пациентов с истинной полицитемией сердечно - сосудистыми осложнениями являются тромбозы артериальных и венозных сосудов, локальные и множественные геморрагии и кровотечения, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее опасным осложнением является тромбоэмболия легочной артерии. Развивающиеся у пациентов тромбозы вен нижних конечностей сопровождаются явлениями воспаления, отека и гиперемии кожи.

При ИП риск тромбообразования существенно возрастает. Согласно триаде Вирхова одной из патогенетических причин могут быть изменения характеристик потока крови, служащие триггером для развития тромботических осложнений.

ИП оказывает серьезное влияние на вязкость крови особенно при низких скоростях сдвига и предел текучести, выраженно увеличивая их. При этом усиливается контакт и адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, что в совокупности создает условия для развития ишемии и тромбообразования, приводящих к окклюзированию сосудов. Указанные механизмы обуславливают снижение притока крови к головному мозгу, сердцу, легким, кишечнику, скорости клубочковой фильтрации.

В развитие тромбоза при ИП вовлечено несколько факторов: повышение гематокрита, тромбоцитоз, нарушение фибринолитической активности, активация тромбоцитов, активация лейкоцитов, эндотелиальные повреждения, взаимодействия тромбоцитов и эндотелия, различные формы терапии и повышение в целом вязкости крови. Последнее рассматривается в качестве ведущего фактора.

Оценка величин гематокрита и фибриногена, основных факторов, влияющих на вязкость крови, явно недостаточна для понимания причин увеличения вязкости крови.

Нами проведен анализ особенностей вязкостных свойств крови, агрегации, способности к дезагрегации и деформируемости эритроцитов, развивающихся на ранних стадиях истинной полицитемии (таблица 39).

Таблица 39 - Гемореологические показатели в группе наблюдаемых пациентов и в группе контроля

Показатели	ИП	Группа контроля
ВП (мПа×с)	1,75±0,02***	1,50±0,02
ОВК	8,13±0,17*	6,14±0,16

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

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

В группе контроля гемореологические показатели находились в пределах физиологической нормы.

У пациентов с ИП величина вязкости плазмы ($1,75 \pm 0,02$ мПа \times с) была статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля ($1,5 \pm 0,02$ мПа \times с). Относительная вязкость крови у больных ИП оказалась достоверно ($p < 0,05$) выше ($8,13 \pm 0,17$) относительно группы контроля ($6,14 \pm 0,16$). Более высокие значения вязкости цельной крови диагностированы у пациентов с ИП по сравнению с группой контроля как при снижении скорости сдвига от 300 до 5 с^{-1} , что представлено на рисунке 13, так и при увеличении скорости сдвига от 5 до 300 с^{-1} (рисунок 14).

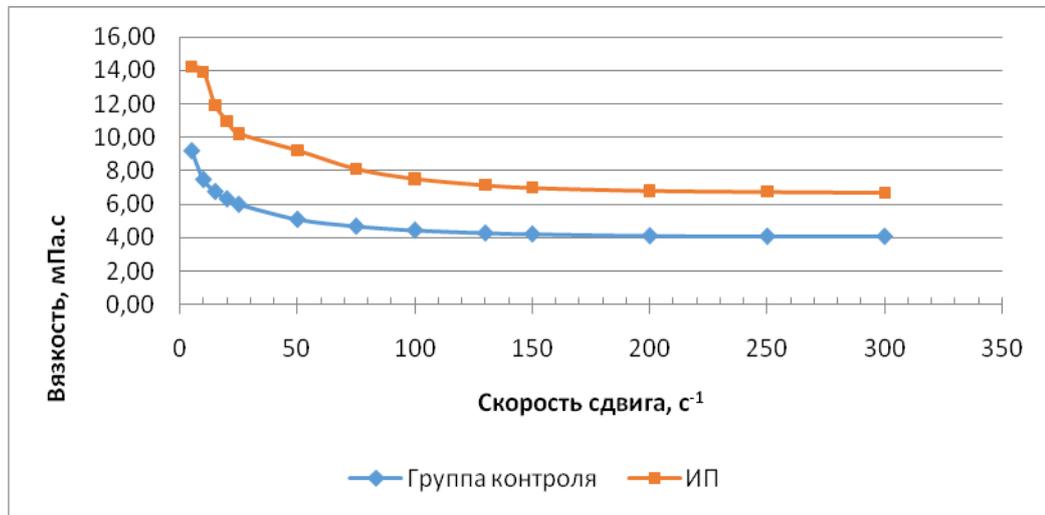


Рис. 13. Сравнение гемореологических кривых пациентов с ИП и доноров (Направление измерения ВК: 5 \rightarrow 300 с^{-1}).

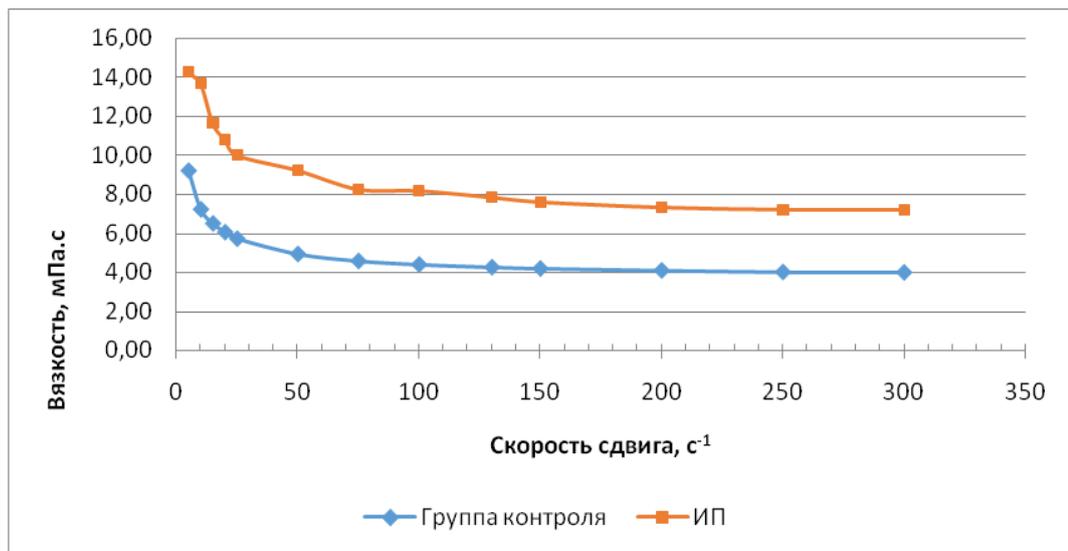


Рис. 14. Сравнение гемореологических кривых пациентов с ИП и доноров (Направление измерения ВК: 300 \rightarrow 5 с^{-1}).

Как видно из графиков, само по себе поведение гемореологической кривой у пациентов с ИП подобно таковому в группе контроля.

Нами использовано уравнение Кессона для вполне удовлетворительной аппроксимации визкозиметрических данных. Между значениями вязкости цельной крови, измеренными при снижении и последующем увеличении скорости сдвига, различия в величинах напряжения сдвига практически отсутствуют (рисунок 15).

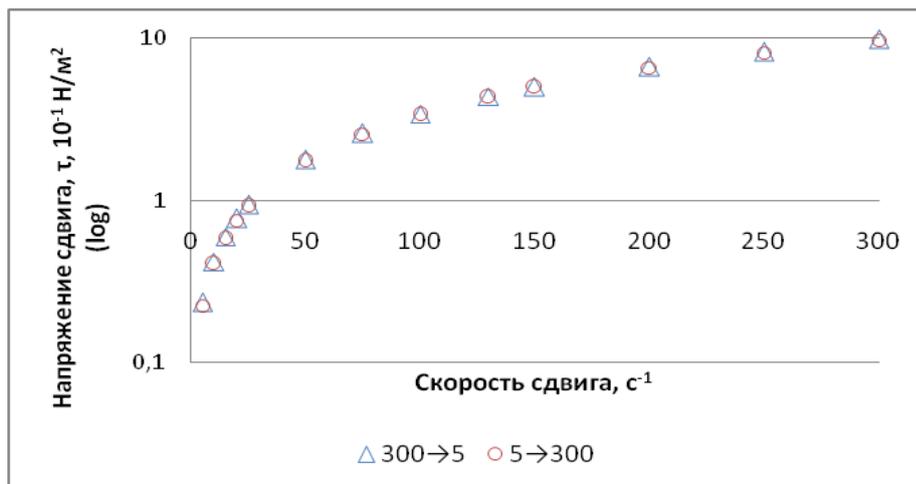


Рис. 15. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига у пациентов с ИП при последовательном снижении скорости сдвига с последующим увеличением скорости сдвига.

Таким образом, силовые затраты на формирование сдвигового напряжения в целом одинаковы, из чего следует вывод, что поддержание кровотока у пациентов с ИП не предполагает значительной вариабельности со стороны центральной гемодинамики.

Однако, мы видим значительные различия силовых затрат в сравнении с группой контроля (таблица 40).

Отмечены статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения τ у пациентов с истинной полицитемией при средних и высоких скоростях сдвига в сравнении с группой контроля.

При скорости сдвига 5 с^{-1} отмечена тенденция к снижению данного показателя в группе больных ИП относительно группы контроля.

Таблица 40 - Сравнение величин напряжения сдвига τ , рассчитанных в зависимости от направления измерения ВК, между пациентов с ИП и группой контроля

Группа	Направление измерения ВК			
	Группа контроля		ИП	
	300→5 с ⁻¹	5→300 с ⁻¹	300→5 с ⁻¹	5→300 с ⁻¹
τ при 5 с ⁻¹ (мПа)	0,280	0,268	0,233	0,224
τ при 75 с ⁻¹ (мПа)	3,209	3,166	2,602*	2,571*
τ при 130 с ⁻¹ (мПа)	5,428	5,373	4,389*	4,349*
τ при 300 с ⁻¹ (мПа)	12,199	12,116	9,836*	9,775*

Примечание: * - различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

При изучении процесса обратимого структурирования как причины неньютоновского поведения крови нами выявлена разница в поведении гемореологической кривой у больных ИП в зависимости от направления измерения ВК (рисунок 16).

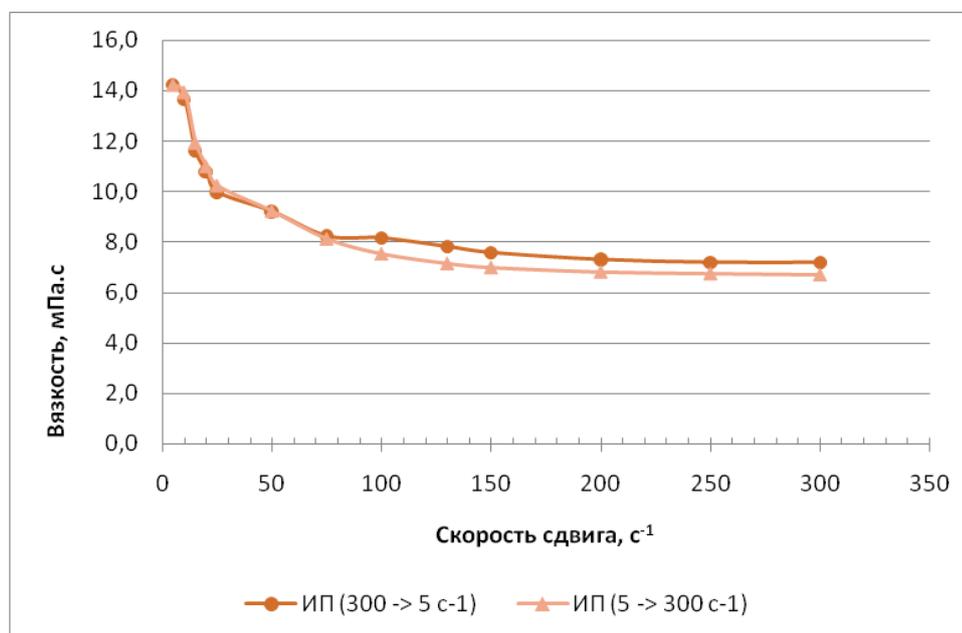


Рис. 16. Поведение гемореологических кривых пациентов с ИП в зависимости от направления измерения ВК.

В крови в состоянии покоя образуются эритроцитарные, эритроцитарно-лейкоцитарные, эритроцитарно-тромбоцитарные клеточные конгломераты, которые начинают разрушаться уже при приложении минимальной сдвиговой нагрузки (скорости сдвига $2,5 \text{ c}^{-1}$). Но полное гидродинамическое разрушение самых крупных клеточных агрегатов происходит только при высоких и очень высоких скоростях сдвига. В диапазоне наблюдаемых нами скоростей сдвига ($150\text{-}300 \text{ c}^{-1}$) в крови присутствуют как отдельные эритроциты, так и наиболее устойчивые мелкие эритроцит-клеточные агрегаты. Поэтому ВК зависит в том числе и от объема агрегатов, пропорционального содержанию эритроцитов в нем. Учитывая тот факт, что в кровотоке эритроциты движутся аксиально, а слой плазмы с тромбоцитами располагается пристеночно, при увеличении среднего объема эритроцит-клеточных агрегатов закономерно отмечается снижение ширины плазматической зоны. В конечном итоге это приводит к увеличению вероятности активации тромбоцитов и их контакта с сосудистой стенкой. У пациентов с ИП данный факт усугубляется еще и гиперпролиферацией мегакариоцитарного ростка, что в свою очередь еще больше увеличивает вероятность инициации тромбообразования.

Выявленные закономерности позволяют нам применить для оценки реологического поведения крови расчет степени неньютоновости (индекса неньютоновости, ИН). В случае, когда ИН становится постоянным (появление «мягкой» константы), отмечается утрата неньютоновского поведения. А о появлении неньютоновского поведения свидетельствует утрата постоянства значений ИН. Мы использовали ИН для оценки неньютоновского поведения, рассчитывая его по формуле: $ИН = (\eta_{\max} - \eta_i) / \eta_i$, где ИН - индекс неньютоновости, η_{\max} - максимальное значение вязкости крови, полученное в пробе (в нашем случае при скорости сдвига 5 c^{-1}), η_i - любое последующее значение вязкости крови, полученное в пробе (в нашем случае при любых скоростях сдвига выше 5 c^{-1}).

В группе контроля отмечалось появление признаков неньютоновского поведения крови при снижении скорости сдвига от 250 c^{-1} и менее. При

последующем увеличении нагрузки неньютоновское поведение утрачивалось в том же диапазоне скоростей сдвига, то есть при 250 с^{-1} и более (рисунок 17).

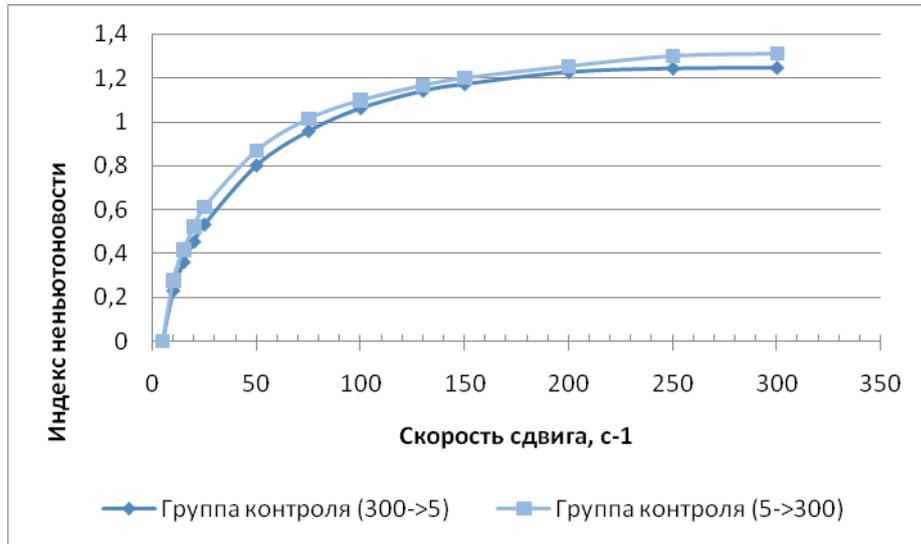


Рис.17. Значения индекса неньютоновости крови в группе контроля.

При изучении ИН у больных ИП были выявлены особенности, проявляющиеся в более длительном сохранении неньютоновского поведения крови при увеличении нагрузки по сравнению с группой контроля (вплоть до 300 с^{-1}). При снижении скорости сдвига до 250 с^{-1} и менее утрата ньютоновского поведения крови наблюдалась при 250 с^{-1} , как и в группе контроля (рисунок 18).

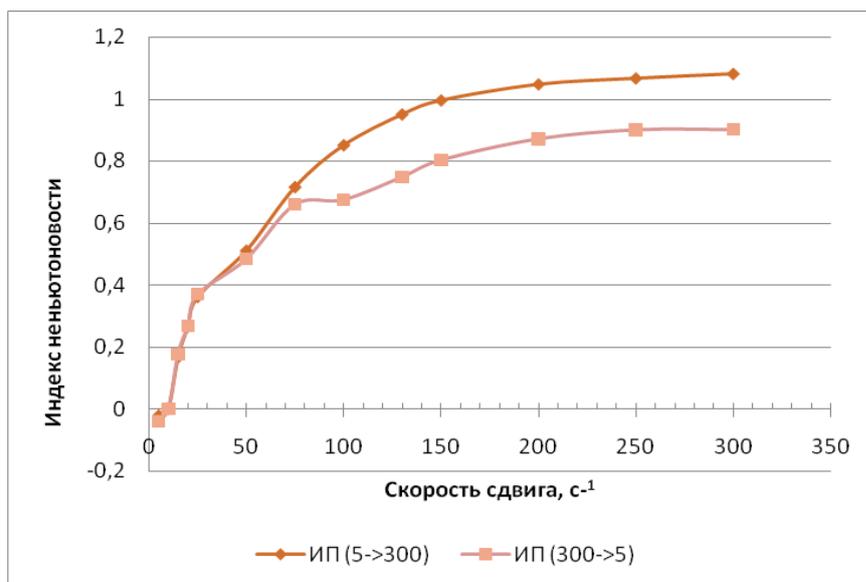


Рис. 18. Значения индекса неньютоновости крови пациентов с ИП.

Таким образом, изучение реологического поведения крови пациентов с ИП

демонстрирует бóльшую степень неньютоновости в сравнении с группой контроля. По данным литературы, с увеличением неньютоновости крови эффективность доставки кислорода снижается [11], что имеет место у наблюдаемых нами пациентов.

Нами была проанализирована разница между значениями ВК в группе пациентов с ИП и группе контроля, измеренными в направлениях уменьшения и увеличения сдвиговой нагрузки (рисунок 19).

В диапазоне скоростей сдвига от 5 до 75 с⁻¹ разница между значениями ВК, измеренными на фоне уменьшения и увеличения сдвиговой нагрузки, отмечена в обеих группах, что отражает закономерные процессы обратимого структурирования, лежащие в основе неньютоновского поведения крови. В группе контроля эта разница становится минимальной при средних и высоких скоростях сдвига, что свидетельствует о достижении значений асимптотической вязкости, об отсутствии нарушений в регулировании реологических свойств крови, балансе между процессами агрегации и дезагрегации эритроцитов, обратимости деформации этих клеток.

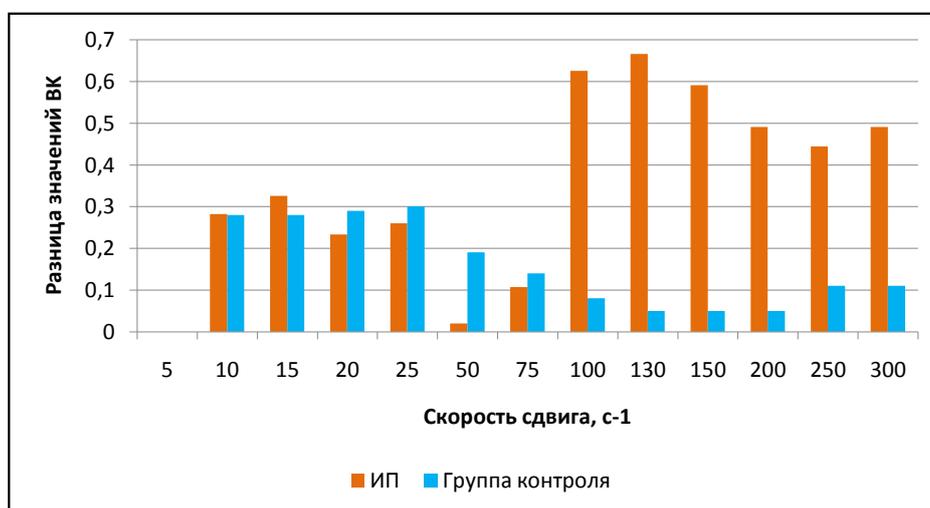


Рис. 19. Разница значений вязкости крови у пациентов с ИП и у доноров вследствие изменения направления приложения сдвигового напряжения.

Отметим, что у пациентов с ИП разница значений вязкости сохраняется при средних и высоких скоростях сдвига. Можно полагать, что 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 дополнительно подтверждается значениями ИАЭ (таблица 41).

Статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие показатели ИАЭ отмечены в группе больных ИП как при увеличении ($1,91 \pm 0,05$), так и при уменьшении ($1,81 \pm 0,06$) скорости сдвига относительно группы контроля ($1,67 \pm 0,03$ и $1,64 \pm 0,02$, соответственно). При изучении деформируемости эритроцитов на фоне уменьшения скорости сдвига получено достоверно ($p < 0,05$) более высокое значение ИДЭ у пациентов с ИП ($1,13 \pm 0,01$) по сравнению с группой контроля ($1,1 \pm 0,01$). 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 даже при высоких скоростях сдвига гидродинамически устойчивых эритроцитарных агрегатов, а также и об общем ухудшении деформируемости эритроцитов при обоих направлениях изменения сдвиговой нагрузки.

Таблица 41 - 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;

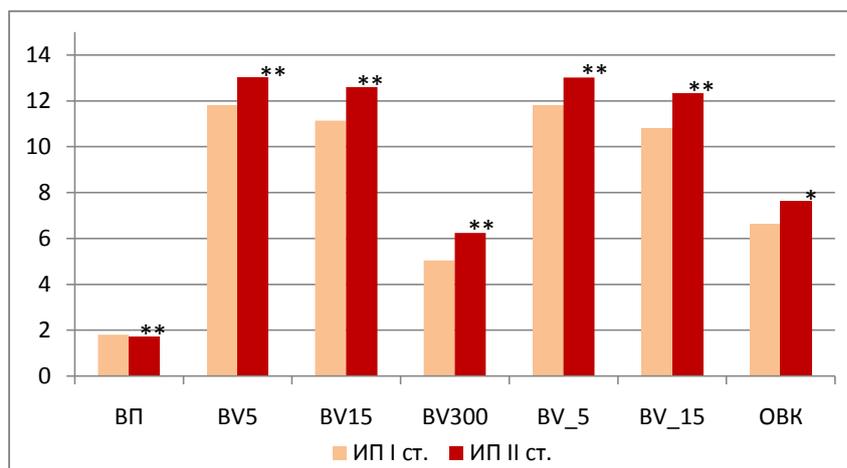
***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, *- $p < 0,05$.

Нами проанализированы особенности реологических свойств крови у пациентов с ИП в зависимости от стадии заболевания (рисунок 20).

Отмечено достоверное ($p < 0,01$) повышение вязкости плазмы в группе

больных I стадией ИП ($1,8 \pm 0,03$) в сравнении со II стадией ИП ($1,71 \pm 0,02$).

Обнаружены статистически значимо ($p < 0,01$) более высокие значения вязкости крови в диапазоне увеличения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 с^{-1} ($13,01 \pm 0,37$), 15 с^{-1} ($12,6 \pm 0,5$), 300 с^{-1} ($6,24 \pm 0,27$) и в диапазоне уменьшения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 с^{-1} ($13,01 \pm 0,37$), 15 с^{-1} ($12,3 \pm 0,5$) у пациентов со II стадией ИП относительно больных с I стадией ИП ($11,82 \pm 0,27$, $11,14 \pm 0,43$, $5,05 \pm 0,51$, $11,82 \pm 0,27$, $10,79 \pm 0,44$, соответственно).



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

Рис. 20. Особенности реологических свойств крови у пациентов с ИП в зависимости от стадии заболевания.

Также достоверно ($p < 0,05$) более высокое значение относительной вязкости крови отмечено у больных ИП со II стадией заболевания ($7,61 \pm 0,22$) в сравнении с больными I стадией ИП ($6,62 \pm 0,21$).

Нами выявлено статистически значимо ($p < 0,05$) более высокое значение ИАЭ в группе пациентов с ИП II стадии ($1,97 \pm 0,06$) по сравнению с ИАЭ больных I стадией ИП ($1,62 \pm 0,11$) на фоне уменьшения сдвиговой нагрузки, отражающее более выраженный процесс агрегатообразования по мере увеличения стадии заболевания.

Анализ данных реологических свойств крови у больных ИП в зависимости от длительности заболевания выявил особенности, представленные в таблице 42.

При низких скоростях сдвига (от 5 до 25 с^{-1}) в обоих направлениях

изменения сдвигового напряжения отмечается увеличение значений вязкости крови по мере увеличения длительности заболевания. Отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение ОВК в группе больных со стажем ИП более 5 лет ($7,77 \pm 0,26$) в сравнении с группой пациентов с установленным диагнозом до года ($6,91 \pm 0,31$) и от 1 до 5 лет ($7,01 \pm 0,25$).

Таблица 42 Особенности реологических свойств крови больных ИП в зависимости от длительности заболевания

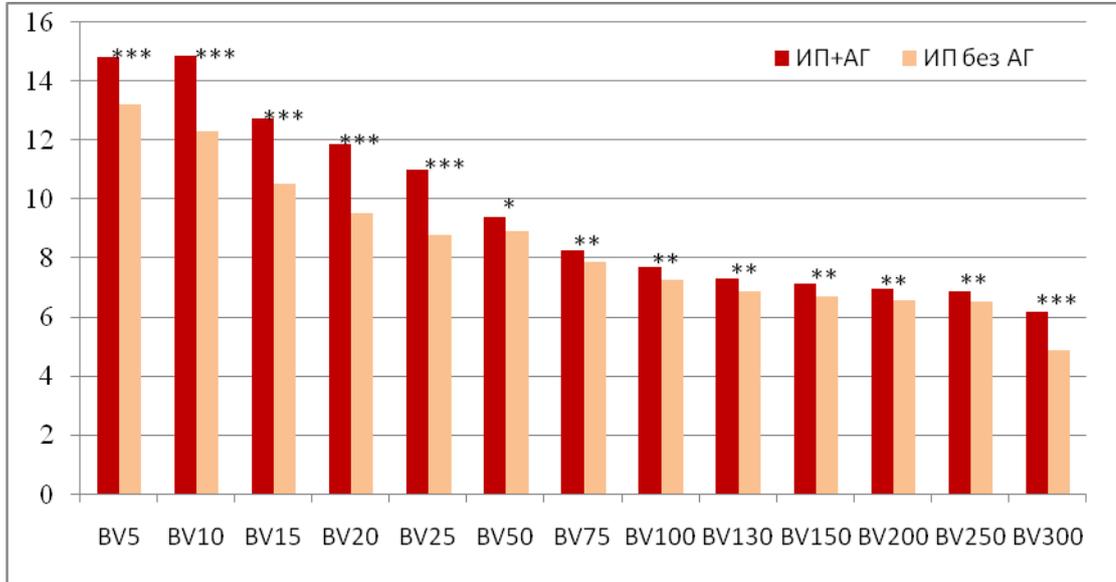
Показатель	до 1 года	от 1 до 5 лет	5 лет и выше
BV5 5->300 с ⁻¹	13,56±0,49	14,60±0,45	14,49±0,55
BV10 5->300 с ⁻¹	13,12±0,64	14,15±0,61	14,70±0,63
BV15 5->300 с ⁻¹	11,26±0,62**	11,76±0,46	13,20±0,76
BV20 5->300 с ⁻¹	10,82±0,75	10,76±0,48	11,75±0,62
BV25 5->300 с ⁻¹	9,92±0,67	9,92±0,44	11,27±0,77
BV5 300->5 с ⁻¹	12,33±0,48	12,16±0,35	13,22±0,48
BV10 300->5 с ⁻¹	12,87±0,66**	13,82±0,62	14,46±0,64
BV15 300->5 с ⁻¹	11,03±0,65**	11,44±0,47	12,72±0,77
BV20 300->5 с ⁻¹	10,68±0,78	10,51±0,50	11,41±0,65
BV25 300->5 с ⁻¹	9,79±0,72	9,65±0,45	10,83±0,82
ОВК	6,91±0,31**	7,01±0,25**	7,77±0,26
ИАЭ 5->300 с ⁻¹	1,75±0,09	1,97±0,08	2,02±0,07
ИАЭ 300->5 с ⁻¹	1,60±0,12**	1,89±0,10	1,97±0,07

Примечание: ** - достоверность различий: $p < 0,01$.

Выявлено увеличение ИАЭ в обоих направлениях сдвигового напряжения по мере увеличения длительности ИП. Таким образом, полученные результаты говорят об ухудшении процессов дезагрегации и активизации агрегационных свойств эритроцитов по мере увеличения анамнеза ИП.

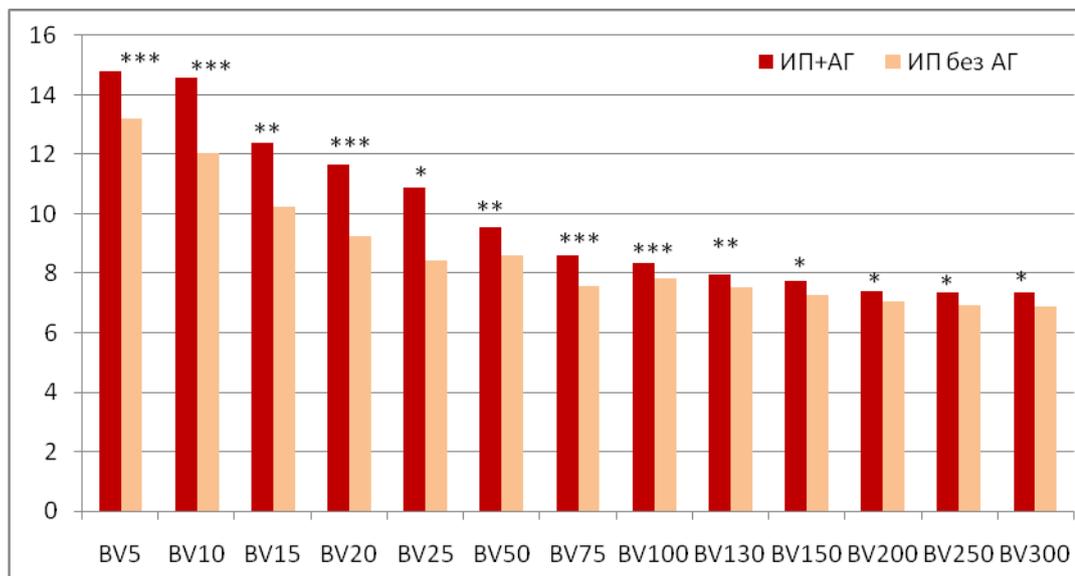
Проанализировав данные вязкостных свойств крови у больных ИП в

зависимости от наличия сопутствующей АГ, мы зафиксировали более высокие значения вязкости крови в группе больных ИП+АГ и при увеличении скорости сдвига (рисунок 21), и при уменьшении скорости сдвига (рисунок 22).



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

Рис. 21. 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. 22. Данные вязкостных свойств крови в группе больных ИП+АГ и ИП без АГ при уменьшении скорости сдвига.

Также нами выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение ИАЭ в группе больных ИП+АГ ($1,98 \pm 0,07$) по сравнению с пациентами с ИП, не имеющими АГ ($1,78 \pm 0,07$), на фоне увеличения сдвиговой нагрузки. Вероятно, это связано с тем, что у больных ИП+АГ процесс распада крупных клеточных агрегатов имеет более выраженные нарушения, чем у пациентов с ИП без АГ.

При анализе данных показателей в группах пациентов с ИП, имеющих высокий и низкий риск тромбообразования, достоверных различий между этими группами получено не было.

LoPresti R. и соавт. (2012) установили достоверное снижение деформируемости эритроцитов у пациентов с ИП по сравнению со здоровыми людьми. По мнению данных авторов, синдром гипервязкости, сопровождающий это миелопролиферативное заболевание, имеет смешанную природу вследствие комбинации полицитемии со склероцитемическими расстройствами, что также подтверждается полученными в ходе нашего исследования результатами [229].

При изучении особенностей гемореологического профиля пациентов с ранними стадиями истинной полицитемии выявлены более высокие, чем в группе контроля, значения вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига с выраженной степенью неньютоновости, нарушение агрегационных свойств эритроцитов, снижение способности эритроцитов к деформируемости, а также ряд изменений в зависимости от наличия сопутствующей АГ.

3.4. Корреляционный и ROC-анализ результатов настоящего исследования

При поиске корреляционных взаимосвязей между показателями биохимического анализа крови у больных ИП и уровнями эндотелина-1 и фактора Виллебранда получены следующие результаты. Уровень ЭТ-1 имел достоверную положительную корреляцию с уровнем холестерина ($r=0,32$, $p < 0,05$). Уровень фактора Виллебранда коррелировал положительно с уровнем холестерина ($r=0,32$, $p < 0,05$) и S-РЕСАМ ($r=0,29$, $p < 0,05$) и отрицательно - с уровнем фибриногена ($r=-0,35$, $p < 0,05$). Таким образом, показатели, отражающие степень повреждения

сосудистого эндотелия и нарушение его функции (эндотелин-1 и фактор Виллебранда), положительно коррелировали с уровнем холестерина, являющимся одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и с уровнем S-РЕСАМ, компенсаторная активация которого, как известно, отражает замедление агрегации тромбоцитов и процессов тромбообразования.

При проведении корреляционного анализа показателей микроциркуляции, определяемых с помощью метода ЛДФ, с показателями ОАК выявлен ряд достоверных корреляционных взаимосвязей. Показатель нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с нейрогенной регуляцией, A_n имеет достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем лейкоцитов ($r=-0,25$, $p<0,05$). Отмечена положительная корреляционная взаимосвязь показателя A_m со средним объемом эритроцитов ($r=0,45$, $p<0,05$) и со средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r=0,37$, $p<0,05$), то есть с так называемыми эритроцитарными индексами. У показателя нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, A_ε установлена положительная корреляционная взаимосвязь с уровнем эритроцитов ($r=0,32$, $p<0,05$) и отрицательная - со средним объемом эритроцитов ($r=-0,25$, $p<0,05$).

Показатель Херста (R/S), определяющий степень постоянства работы регуляторных механизмов, управляющих сосудистым тонусом, имеет несколько отрицательных корреляций: с уровнем эритроцитов ($r=-0,25$, $p<0,05$), гематокритом ($r=-0,25$, $p<0,05$) и уровнем лейкоцитов ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Достоверная положительная корреляция отмечена между индексом дыхательной пробы и показателем МСНС ($r=0,28$, $p<0,05$).

Таким образом, обнаружена взаимосвязь показателей общего анализа крови с параметрами ЛДФ, характеризующими различные механизмы регуляции микрокровотока и реактивности сосудистой стенки. Найденные корреляционные взаимосвязи позволяют рассматривать показатели ЛДФ в качестве параметров, отражающих выраженность пролиферативных изменений при ИП, и использовать данный метод для мониторинга течения заболевания.

Анализируя корреляционную взаимосвязь уровней эндотелина-1 и фактора Виллебранда с показателями микроциркуляции, определяемыми методом ЛДФ, в группе наблюдаемых пациентов нам удалось выявить следующие достоверные корреляции.

Уровень ЭТ-1 имеет 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 с показателями микроциркуляции, представленными на рисунке 23.

Таким образом, по мере увеличения уровня фактора Виллебранда, а значит и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, у больных ИП происходит снижение показателей M, Kv, Ам/СКО, Sm, I, D2, ИДП и увеличение РКК.

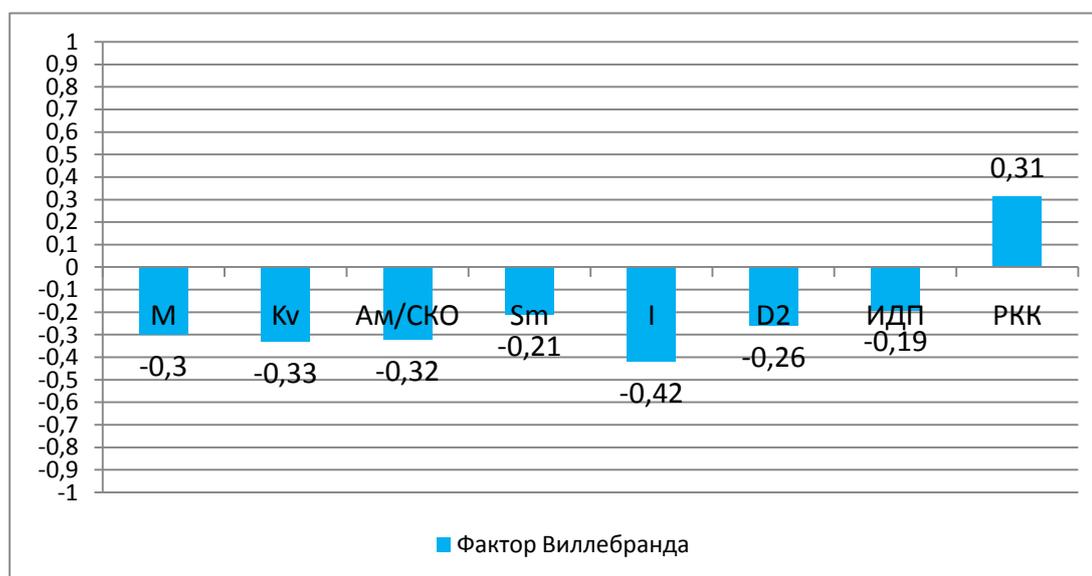


Рис. 23. Корреляционные взаимосвязи между уровнем фактора Виллебранда и показателями микроциркуляции у больных ИП.

При анализе корреляционных взаимосвязей между показателями реологических свойств крови и общего анализа крови у больных истинной полицитемией выявлен ряд достоверных корреляций.

Так, ожидаемо, обнаружены достоверные ($p<0,05$) положительные корреляции в группе больных ИП между значениями вязкости цельной крови, измеренными в диапазонах средних и высоких скоростей сдвига в обоих

направлениях изменений сдвиговой нагрузки, и уровнем эритроцитов (рисунок 24), гемоглобина (рисунок 25), гематокрита (рисунок 26).

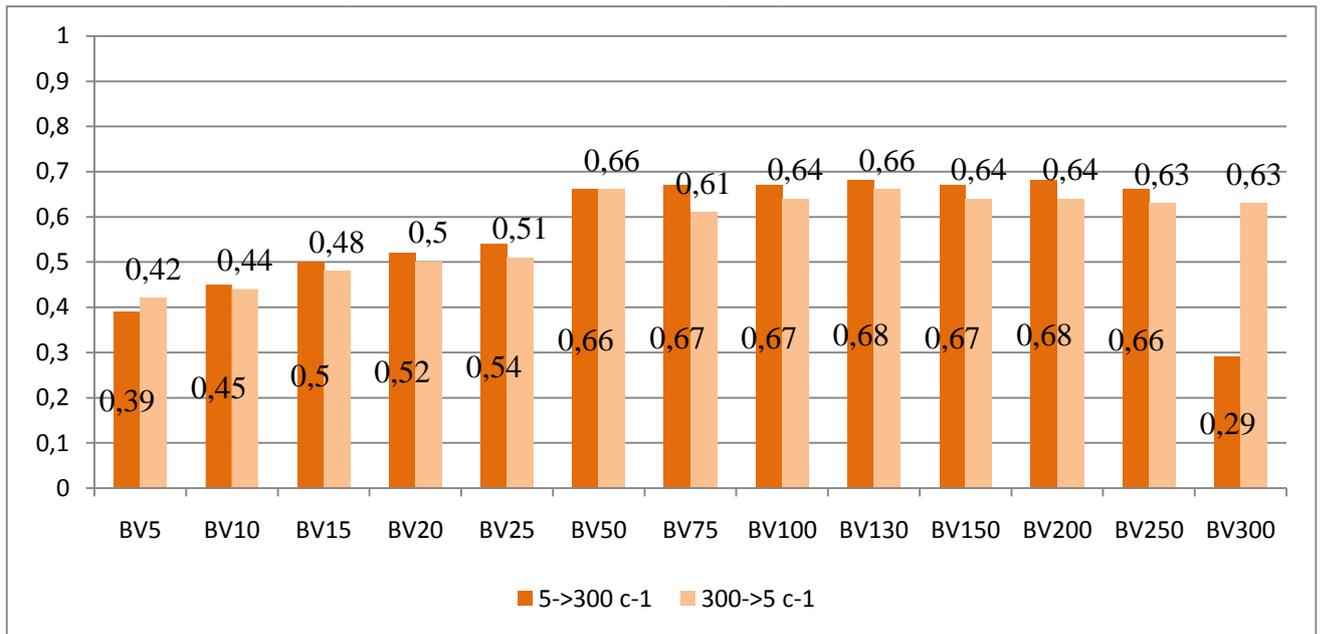


Рис. 24. Особенности корреляционных взаимосвязей между значениями вязкости крови, измеренными при средних и высоких скоростях сдвига в обоих направлениях, и уровнем эритроцитов у больных ИП.

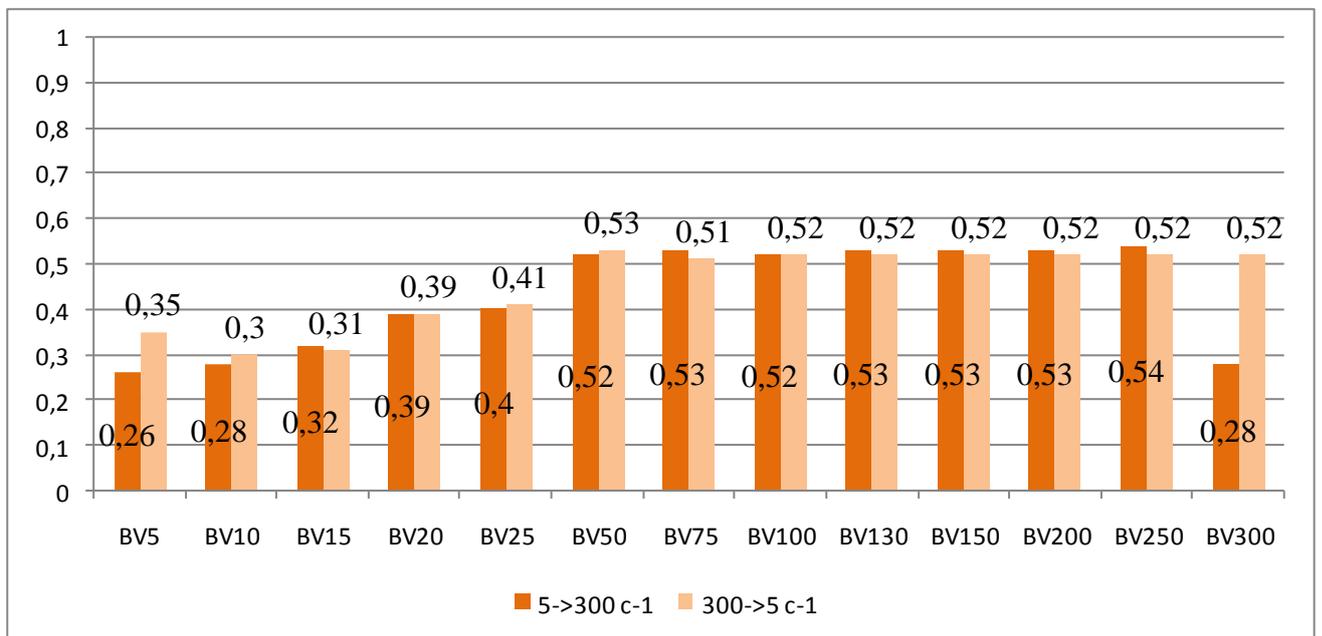


Рис. 25. Особенности корреляционных взаимосвязей между значениями вязкости крови, измеренными при средних и высоких скоростях сдвига в обоих направлениях, и уровнем гемоглобина у больных ИП.

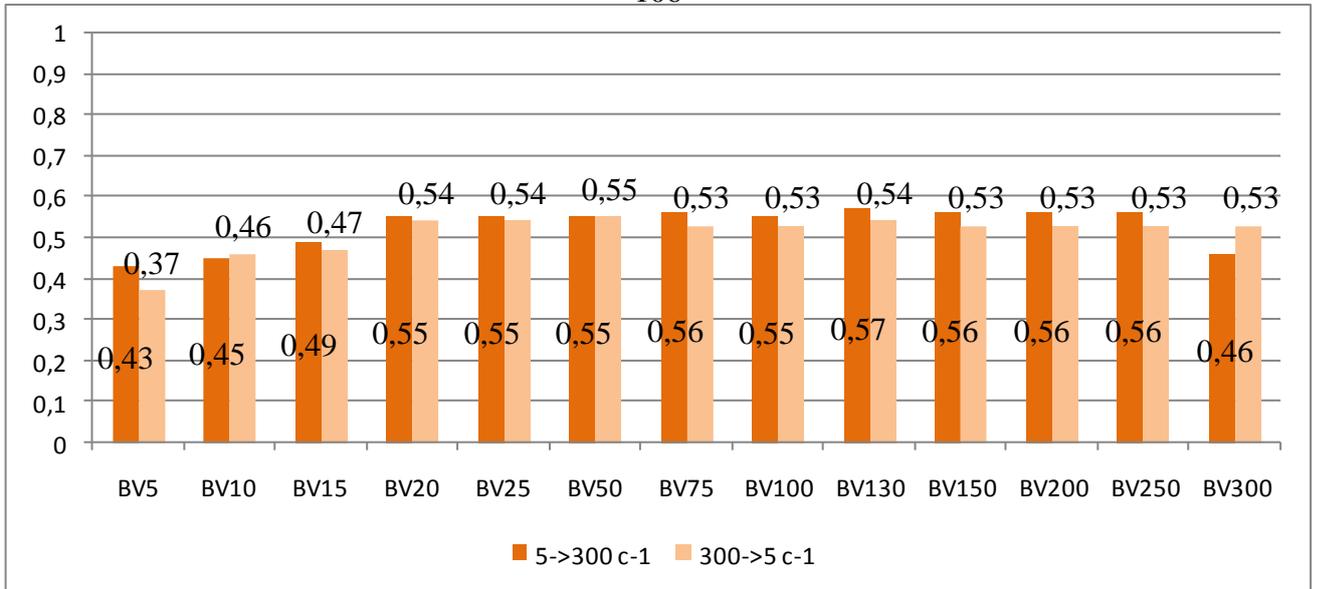


Рис. 26. Корреляционные взаимосвязи между значениями ВК при средних и высоких скоростях сдвига и уровнем гематокрита у больных ИП.

Таким образом, полученные нами результаты доказывают тот факт, что, в первую очередь, гиперпролиферация эритроидного ростка кроветворения у пациентов с истинной полицитемией играет основную роль в формировании вязкостных свойств крови. Также нами обнаружены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции с уровнем лейкоцитов, что подтверждает роль повышенного уровня лейкоцитов в формировании реологического поведения крови за счет образования лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов (рисунок 27).

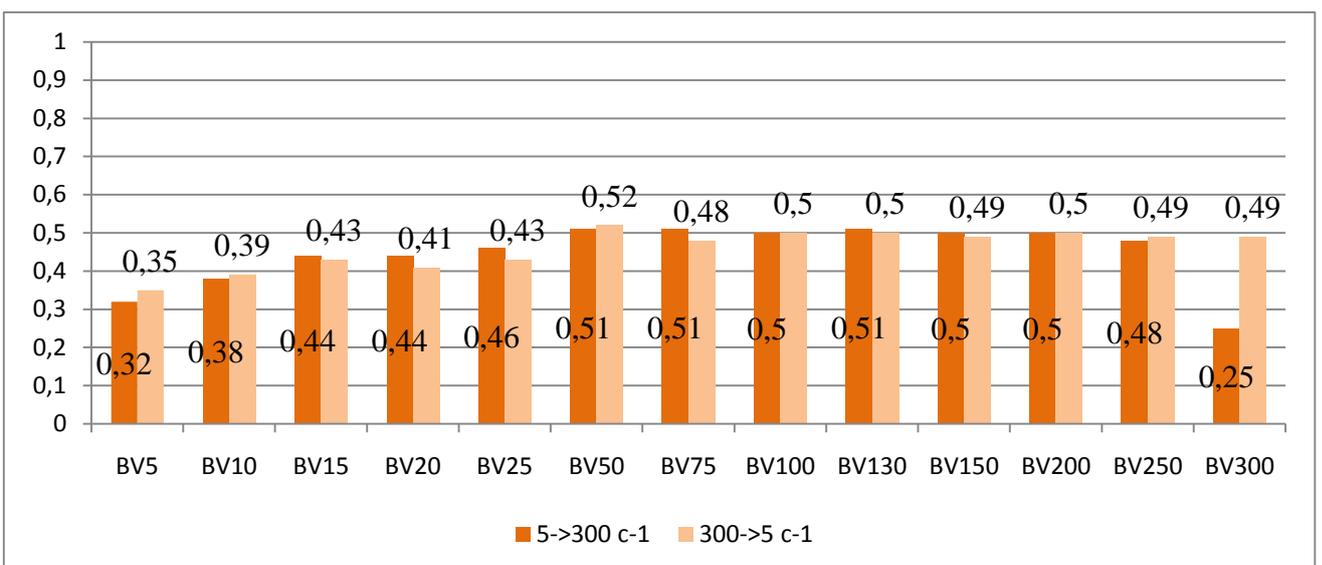


Рис. 27. Корреляционные взаимосвязи между значениями ВК при средних и высоких скоростях сдвига и уровнем лейкоцитов у больных ИП.

Выявлены достоверные ($p < 0,05$) отрицательные корреляции между значениями вязкости крови и показателем МСНС (рисунок 28).

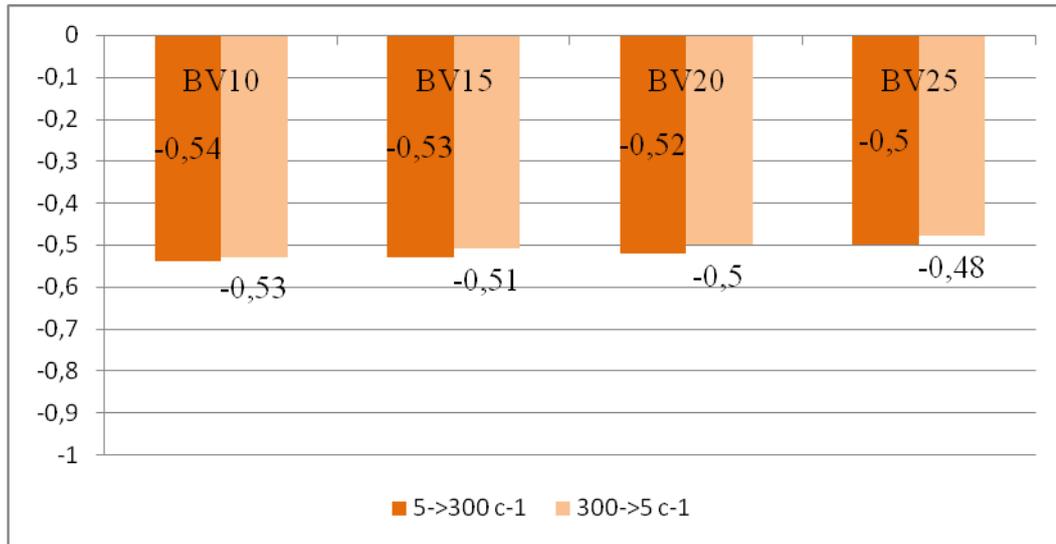


Рис. 28. Особенности корреляционных взаимосвязей между значениями вязкости крови и показателем МСНС у больных ИП.

Данные результаты вполне закономерны у пациентов с ИП. Эритроцитарный индекс МСНС уменьшается по мере увеличения вязкости крови, по мере роста процентного соотношения между объемом эритроцитов и объемом крови, то есть по мере роста гематокрита.

Обнаружен ряд достоверных ($p < 0,05$) корреляций между ИАЭ и ИДЭ и показателями ОАК (таблица 43).

Таблица 43 - Корреляционные взаимосвязи между значениями ИАЭ и ИДЭ и показателями общего анализа крови у больных ИП

Показатели	Эритроциты	MCV	MCH	МСНС	Лейкоциты	Тромбоциты
ИАЭ (5->300 с ⁻¹)				-0,36		0,36
ИДЭ (5->300 с ⁻¹)	0,43	-0,53	-0,55	-0,41	0,37	0,34
ИАЭ (300->5 с ⁻¹)				-0,27		0,36
ИДЭ (300->5 с ⁻¹)	0,38	-0,41	-0,38	-0,30	0,32	0,23

Уровень эритроцитов положительно коррелировал с ИДЭ при обоих направлениях изменения сдвигового напряжения. Показатели MCV, MCH, MCHC имели отрицательные корреляционные взаимосвязи с ИДЭ независимо от направления изменения скорости сдвига. При этом ИАЭ имел отрицательную корреляционную связь лишь с показателем MCHC. Уровень лейкоцитов был достоверно связан с ИДЭ. Таким образом, увеличение количества лейкоцитов приводит к ухудшению деформируемости эритроцитов. Достоверные положительные корреляционные связи между уровнем тромбоцитов и ИАЭ, ИДЭ, вероятно, указывают на то, что вклад тромбоцитов в реологическое поведение крови проявляется только через их конгломерацию с эритроцитами, через гидродинамическую стойкость и деформируемость агрегатов «эритроцит-тромбоциты».

Результаты корреляционного анализа уровня эндотелина-1 с показателями вязкости крови представлены на рисунке 29.

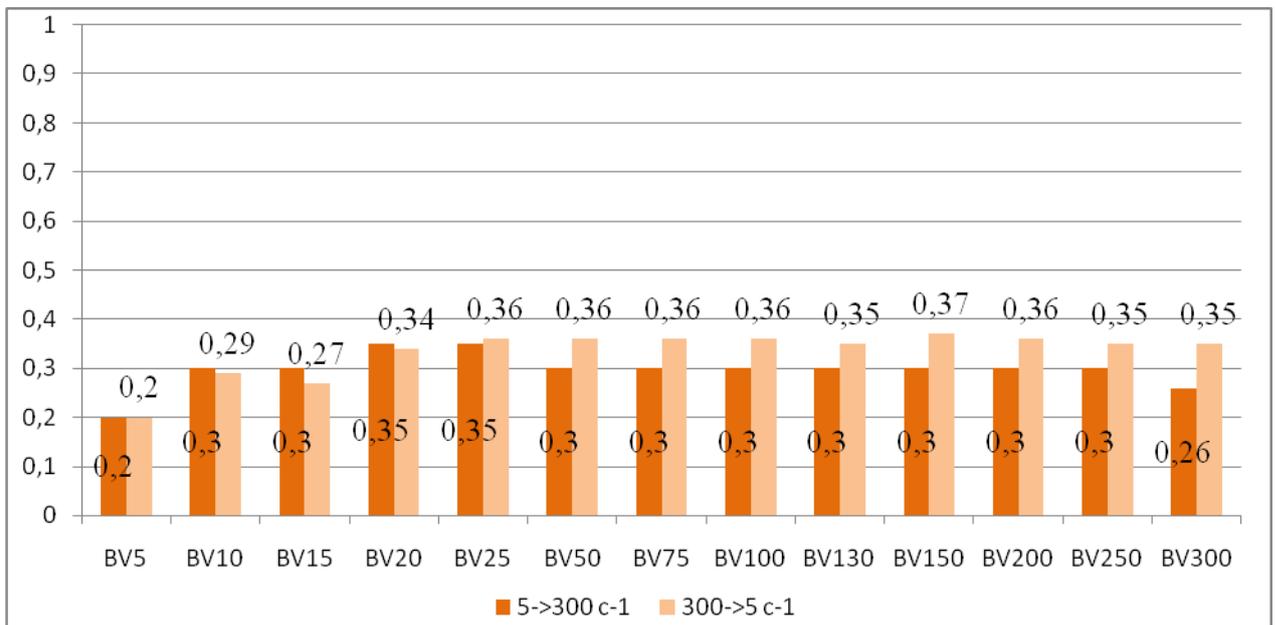


Рис. 29. Особенности корреляционных взаимосвязей между значениями вязкости крови, измеренными при всех скоростях сдвига на фоне изменения сдвиговой нагрузки в обоих направлениях, и уровнем ЭТ- 1 у больных ИП.

Обнаружены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между уровнем эндотелина-1 и значениями вязкости крови, измеренными при всех

скоростях сдвига на фоне изменения сдвиговой нагрузки в обоих направлениях.

При оценке корреляционных взаимосвязей между показателями вязкости крови и показателями микроциркуляции, изученными методом ЛДФ, у пациентов с ИП найдены следующие особенности. Показатель нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, $A\alpha$ имеет достоверную положительную корреляционную взаимосвязь со следующими показателями вязкости крови: измеренными при увеличении сдвиговой нагрузки ИДЭ ($r=0,3$, $p<0,05$) и BV при скоростях сдвига 50 c^{-1} ($r=0,42$, $p<0,05$), 75 c^{-1} ($r=0,38$, $p<0,05$), 100 c^{-1} ($r=0,32$, $p<0,05$), 250 c^{-1} ($r=0,28$, $p<0,05$) и при уменьшении сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 50 c^{-1} ($r=0,41$, $p<0,05$), 75 c^{-1} ($r=0,39$, $p<0,05$), 100 c^{-1} ($r=0,30$, $p<0,05$), 130 c^{-1} ($r=0,32$, $p<0,05$), 150 c^{-1} ($r=0,31$, $p<0,05$), 200 c^{-1} ($r=0,31$, $p<0,05$), 250 c^{-1} ($r=0,29$, $p<0,05$), 300 c^{-1} ($r=0,29$, $p<0,05$). Данные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о том, что показатель $A\alpha$ у больных ИП увеличивается по мере ухудшения процессов агрегации, способности к дезагрегации и деформируемости эритроцитов.

Индекс дыхательной пробы имеет достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь с ИАЭ и значениями вязкости крови при низких скоростях сдвига, измеренными в обоих направлениях приложения сдвиговой нагрузки. На фоне увеличения нагрузки - с ИАЭ ($r=-0,27$, $p<0,05$), с BV 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 ($r=-0,32$, $p<0,05$), с BV при скоростях сдвига 10 c^{-1} ($r=-0,36$, $p<0,05$), 15 c^{-1} ($r=-0,33$, $p<0,05$). Таким образом, у больных ИП увеличение значений вязкости крови при низких скоростях сдвига и ИАЭ, отражающее присутствие крупных клеточных агрегатов, ассоциировано со снижением реактивности сосудистой стенки.

Нами была проанализирована взаимосвязь наличия или отсутствия АГ у больных ИП с уровнем риска развития тромботических осложнений. Результаты данного анализа представлены в кросс-таблице (таблица 44).

Проведен тест хи-квадрат Пирсона для кросс-таблиц (тест независимости показателей), который отклонил гипотезу независимости с максимальным

уровнем значимости $p=0,00002$. В дополнение был вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который оказался равен 0,47. При этом тест, проверяющий гипотезу равенства этого коэффициента нулю, отклонил гипотезу равенства нулю с максимальным уровнем значимости: $p=0,00001$. Из полученных фактов можно сделать вывод о том, что у больных ИП риск тромбоза значимо зависит от наличия АГ. Таким образом, факт наличия АГ у больных ИП, по нашим данным, может использоваться как дополнительный фактор при выделении групп риска развития тромбоза. Данные результаты согласуются с подходами к оценке степени риска развития тромботических осложнений у больных с ИП, предложенными Меликян А.Л. с соавторами (2014) [70].

Таблица 44 - Взаимосвязь наличия или отсутствия АГ у больных ИП с уровнем риска развития тромботических осложнений

	Наличие АГ	Низкий риск тромбоза (РТ=0)	Высокий риск тромбоза (РТ=1)	Всего
Количество	ИП без АГ	20	7	27
В группе РТ		55,56%	14,89%	
В группе АГ		74,07%	25,93%	
В целом		24,10%	8,43%	32,53%
Количество	ИП+АГ	16	40	56
В группе РТ		44,44%	85,11%	
В группе АГ		28,57%	71,43%	
В целом		19,28%	48,19%	67,47%
Количество	Все группы	36	47	83
В целом		43,37%	56,63%	

Нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «наличие/отсутствие» эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП. В качестве эталонного метода диагностики дисфункции эндотелия выбран уровень эндотелина-1 в плазме, при этом обследованные с

концентрацией ЭТ-1 свыше 1,37 фмоль\мл были отнесены в группу пациентов с признаками эндотелиальной дисфункции. В результате построения модели бинарной логистической регрессии установлено, что значимый вклад в переменную, отражающую наличие/отсутствие эндотелиальной дисфункции, вносят следующие показатели микроциркуляции, представленные в таблице 45.

Таблица 45 - Значения коэффициентов логистической регрессии показателей микроциркуляции у пациентов с ИП

Показатель	Коэффициент	Значение коэффициента
M	β_1	-0,9957501
Kv	β_2	-0,6284364
Am	β_3	-10,0141900
Sm	β_4	-1,0269680
РКК	β_5	0,0606780
	β_0	25,0008500

С помощью метода математического моделирования для интерпретации полученных результатов нами был введен ЭД-индекс микроциркуляции $f(y)$, рассчитанный на основе логистической функции $f(y)=1/(1+e^{-y})$,

$$\text{где } y = \beta_0 + \beta_1 M + \beta_2 Kv + \beta_3 Am + \beta_4 Sm + \beta_5 \text{РКК}.$$

ЭД-индекс микроциркуляции можно интерпретировать как вероятность наличия эндотелиальной дисфункции у больных ИП. Результаты проведенного ROC-анализа по ЭД-индексу показали отличное качество диагностики на исследуемой выборке (таблица 46 и рисунок 30).

Таблица 46 - Результаты ROC-анализа по ЭД-индексу у больных ИП

Показатель	Значение	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой
ЭД-индекс	0,887	87	96	0,97

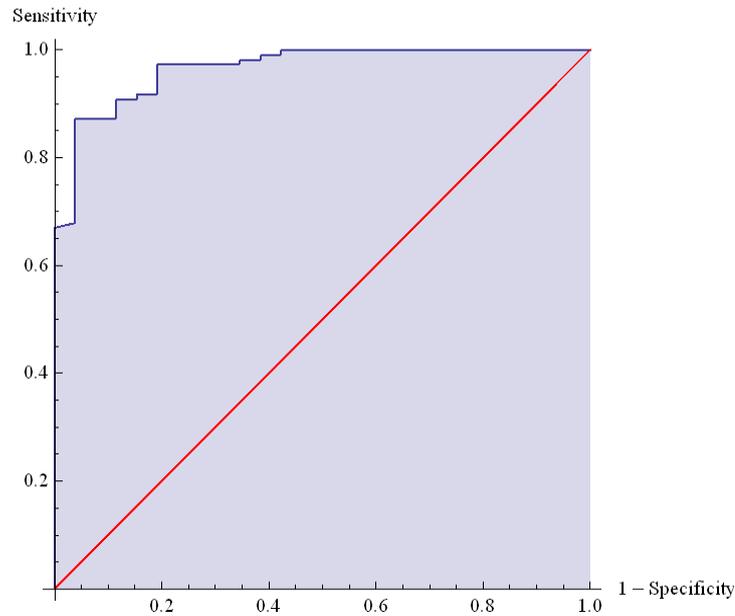


Рис. 30. ROC-кривая (ЭД/ЭД-индекс микроциркуляции у больных ИП).

Также нами проведен корреляционный анализ между ЭД-индексом микроциркуляции и фактором Виллебранда, как одного из значимых маркеров эндотелиальной дисфункции. Между указанными показателями выявлены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи ($r=0,54$, $p<0,05$), что еще раз подтверждает значимость показателей микроциркуляции, определяемых на приборе ЛАКК-ОП, в диагностике нарушений функции сосудистого эндотелия.

Разработанная нами математическая модель легла в основу способа оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией (удостоверение на рационализаторское предложение № 338 от 04.02.2016 г.) по показателям ЛДФ для выявления вероятности дисфункции эндотелия. Полученные в ходе обследования больного на аппарате ЛАКК-ОП показатели микроциркуляции вносятся врачом-исследователем в программу, которая автоматически выдает полученное значение ЭД-индекса, располагающееся на шкале от 0% до 100% и показывающее степень выраженности эндотелиальной дисфункции у конкретного пациента.

Также нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «низкий/высокий» риск тромбообразования у больных ИП по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП, биохимическим

маркерам дисфункции сосудистого эндотелия и факту наличия АГ. При разделении больных ИП на группы по степени риска развития тромботических осложнений нами использована риск-стратификация, указанная в Национальном руководстве по гематологии (2015) [37]. В результате построения модели бинарной логистической регрессии установлено, что значимый вклад в переменную, отражающую низкий/высокий риск тромбоза вносят следующие показатели, представленные в таблице 47.

Таблица 47 - Значения коэффициентов логистической регрессии показателя Но, уровня фактора Виллебранда, наличия АГ у пациентов с ИП

Показатель	Коэффициент	Значение коэффициента
АГ	β_1	2,142724
Но	β_2	-16,91376
фВ	β_3	0,08584806
	β_0	-10,16353

Для интерпретации полученных результатов введен РТ-индекс, рассчитанный с помощью метода математического моделирования на основе логистической функции $f(y)=1/(1+e^{-y})$,

$$\text{где } y = \beta_0 + \beta_1 \text{АГ} + \beta_2 \text{Но} + \beta_3 \text{фВ}.$$

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 (таблица 48 и рисунок 31).

Таблица 48 - Результаты ROC-анализа по РТ-индексу у больных ИП

Показатель	Значение	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой
РТ-индекс	0,628	80	79	0,84

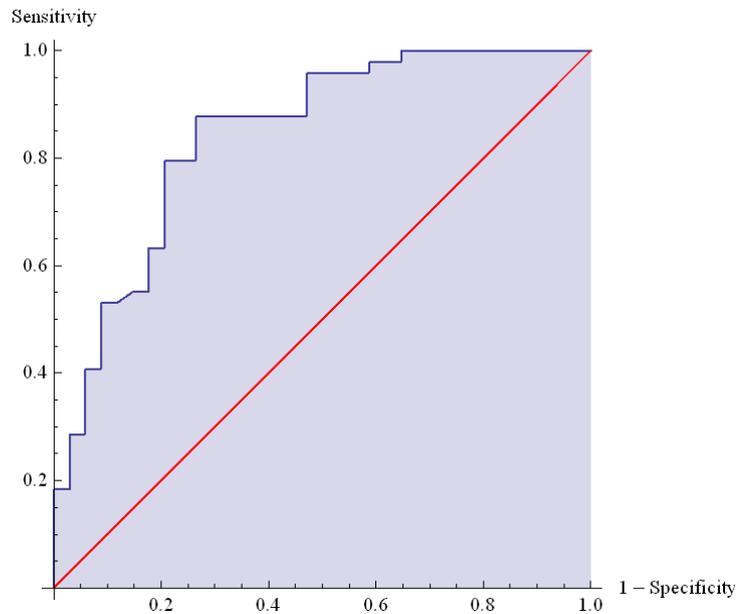


Рис. 31. ROC-кривая (PT/PT-индекс у больных ИП).

Полученная в результате математическая модель легла в основу программы для ЭВМ для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с ИП.

Полученные в ходе обследования больного показатели вносятся врачом-исследователем в компьютерную программу «Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией».

Программа автоматически выдает полученное значение PT-индекса, которое располагается на шкале от 0% до 100% и показывает вероятность развития тромботических осложнений у конкретного пациента с истинной полицитемией (рисунок 32).

0-25% Низкий риск	25-50% Промежуточный риск	50-75% Высокий риск	75-100% Очень высокий риск
------------------------------------	--	--------------------------------------	---

Рис. 32. Прогностическая шкала риска развития тромбозов у больных на ранних стадиях ИП на основании PT-индекса.

Алгоритм обследования больного на ранних стадиях истинной полицитемией для определения риска развития тромбозов включает:

1 этап согласно риск-стратификации, приведенной в Национальном руководстве по гематологии (2015): возраст, наличие тромботических осложнений;

2 этап для расчета РТ-индекса:

- 1) Установление наличия артериальной гипертензии;
- 2) Анализ крови на уровень фактора Виллебранда;
- 3) Исследование микроциркуляции на приборе ЛАКК-ОП.

Клинический пример 1. Больная Н., 55 лет. Диагноз: Истинная полицитемия, ПА стадия. Артериальная гипертензия, 2 степень, умеренный риск. Диагноз ИП установлен в 1999 г., на момент обследования анамнез заболевания - 15 лет. Наличие АГ в течение 9 лет. Пациентка получала стандартную терапию по основному заболеванию (кровопускания, эритроцитаферез, гидроксикарбамид, дезагреганты - препараты ацетилсалициловой кислоты) и ингибиторы АПФ. Тромбозов в анамнезе нет. Согласно риск-стратификации (Национальное руководство по гематологии 2015 г.), пациентка относится к группе низкого риска развития тромбозов. На основании данных обследования в январе 2014 года (протокол исследования на приборе ЛАКК-ОП: М - 17,78 пф.ед., Kv - 6,96, Ам - 0,4, Sm - 0,04, РКК - 140,61, Но - 0,34; уровень фактора Виллебранда - 159%; наличие АГ) по ЭД-индексу микроциркуляции пациентка относится к группе очень высокой выраженности эндотелиальной дисфункции (99,7%), по РТ-индексу - промежуточный риск развития тромботических осложнений (37,4%). На фоне приема антиагрегантов в 2016 году развилось осложнение в виде желудочно-кишечного кровотечения (язвенная болезнь желудка в анамнезе). По данным повторного обследования в марте 2016 года (протокол исследования на приборе ЛАКК-ОП: М - 16,89 пф.ед., Kv - 5,98, Ам - 0,42, Sm - 0,02, РКК - 161,03, Но - 0,33; уровень фактора Виллебранда - 165%; наличие АГ) по ЭД-индексу микроциркуляции пациентка также относится к группе очень высокой выраженности эндотелиальной дисфункции (100%), по РТ-индексу - перешла в группу высокого риска развития тромботических осложнений (51,2%), что отражает прогрессирование нарушений процессов микроциркуляции и дисфункции сосудистого эндотелия. Таким образом, несмотря на возраст до 60 лет и отсутствие тромбозов в анамнезе, больную Н. следует отнести к группе высокого риска развития тромбозов, вероятно, это связано с длительностью ИП, с

недостаточностью профилактических мероприятий, а развившиеся на фоне приема антиагрегантов осложнение в виде кровотечения из желудочно-кишечного тракта говорит о необходимости смены препарата и подбора адекватной профилактической терапии.

Клинический пример 2. Больной Ш., 40 лет. Диагноз: Истинная полицитемия, ПА стадия. Артериальная гипертензия, 1 степень, умеренный риск. Диагноз ИП установлен в 2011 году, на момент обследования анамнез заболевания - 3 года. Наличие АГ в течение 1,5 лет. Пациент получал стандартную терапию по основному заболеванию (кровопускания, эритроцитаферез, дезагреганты - препараты ацетилсалициловой кислоты). Тромбозов в анамнезе нет. Согласно риск-стратификации (Национальное руководство по гематологии 2015 г.), пациента следует отнести к группе низкого риска развития тромбозов. На основании данных обследования в сентябре 2014 года (протокол исследования на приборе ЛАКК-ОП: М - 22,36 пф.ед., Kv - 7,59 , Ам - 0,44, Sm - 3,83, РКК - 106,18, Но - 0,34; уровень фактора Виллебранда - 152%; наличие АГ) по ЭД-индексу микроциркуляции пациент относится к группе низкой выраженности эндотелиальной дисфункции (1,1%), по РТ-индексу - промежуточный риск развития тромботических осложнений (26%). Таким образом, у данного пациента (возраст до 60 лет и нет тромбозов в анамнезе) определяющим фактором риска развития тромботических осложнений является АГ, которая требует пристального внимания в плане тактики ведения пациента. Больному рекомендовано: борьба с факторами риска по АГ, контроль артериального давления, регулярный мониторинг за изменения в общем анализе крови (1 раз в 3 месяца), повторное обследование на приборе ЛАКК-ОП и определение уровня фактора Виллебранда (1 раз в год).

Клинический пример 3. Больной Л., 78 лет. Диагноз: Истинная полицитемия, ПА стадия. Артериальная гипертензия, 2 степень, высокий риск. Диагноз ИП установлен в 2011 году, на момент обследования стаж ИП - 2 года. Длительность АГ - 2 года. Пациент получал стандартную терапию по основному заболеванию (кровопускания, эритроцитаферез, дезагреганты - препараты

ацетилсалициловой кислоты) и ингибиторы АПФ. Со слов больного, тромбозов в анамнезе нет. Согласно риск-стратификации, приведенной в Национальном руководстве по гематологии (2015), пациента следует отнести к группе высокого риска развития тромбозов, учитывая возраст старше 60 лет. На основании данных обследования в марте 2013 года (протокол исследования на приборе ЛАКК-ОП: М - 10,96 пф.ед., Kv - 6,61, Ам - 0,23, Sm - 0,01, РКК - 246,21, Но - 0,3; уровень фактора Виллебранда - 160%; наличие АГ) по ЭД-индексу пациент относится к группе очень высокой выраженности эндотелиальной дисфункции (100%), по РТ-индексу – высокий риск развития тромботических осложнений (53,6%). В феврале 2015 года на основании данных ультразвуковой доплерографии выявлено: глубокие, подкожные вены нижних конечностей с обеих сторон проходимы, признаки посттромбофлебитической болезни справа поверхностной бедренной вены, подколенной вены, берцовых вен в стадии неполной реканализации. По данным обследования в марте 2016 года (протокол исследования на приборе ЛАКК-ОП: М - 16,91 пф.ед., Kv - 3,4, Ам - 0,43, Sm - 0,02, РКК - 145,00, Но - 0,29; уровень фактора Виллебранда - 165%; наличие АГ) по ЭД-индексу пациент также относится к группе очень высокой выраженности эндотелиальной дисфункции (100%), по РТ-индексу - к группе высокого риска развития тромботических осложнений (69,8%). Отмечено прогрессирование нарушений микроциркуляции и дисфункции сосудистого эндотелия, повышающее риск развития тромбозов, приближая больного к группе очень высокого риска, что свидетельствует о недостаточности проводимых профилактических мер.

На основании полученных в ходе нашей работы результатов разработан алгоритм обследования пациента с предварительным диагнозом ИП:

- 1) Выяснение жалоб больного (проявления плеторы - полнокровия, головные боли, слабость, кожный зуд, боли в суставах, повышение АД);
- 2) Сбор анамнеза (наследственная отягощенность, перенесенные инсульты, инфаркты, тромбозы и иные сердечно-сосудистые осложнения);
- 3) Клинический осмотр с определением размеров печени и селезенки, измерением артериального давления;

- 4) Общий анализ крови (развернутый, с подсчетом лейкоформулы);
- 5) Биохимический анализ крови, включающий определение, помимо стандартных показателей, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, витамин В12, эритропоэтин;
- 6) Определение уровня фактора Виллебранда;
- 7) Стернальная пункция с подсчетом миелограммы;
- 8) Цитогенетическое исследование клеток костного мозга;
- 9) Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (мутация JAK2V617F);
- 10) УЗИ органов брюшной полости;
- 11) Оценка состояния микроциркуляции методом ЛДФ с помощью аппарата ЛАКК-ОП;
- 12) УЗДГ вен нижних конечностей.

Включение в алгоритм обследования больных ИП метода ЛДФ будет способствовать раннему выявлению признаков наличия эндотелиальной дисфункции и определению риска развития тромботических осложнений на основе объективных данных обследования больного с целью выбора тактики ведения пациента. Использование данного метода позволяет отказаться от применения таких достаточно дорогостоящих, инвазивных, трудоемких методик, как проведение ИФА для определения уровня эндотелина-1 и S-РЕСАМ.

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия остается одной из важнейших причин инсультов, по частоте которых Россия занимает одно из первых мест в мире [48]. 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 [31, 180, 245]. Наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных ИП является артериальная гипертензия, которая встречается примерно у 60%-80% больных и возникает на любом этапе заболевания, в том числе в период клинико-гематологической ремиссии [1, 68, 129]. Прогноз течения истинной полицитемии зависит от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, являющихся основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных.

При наличии в литературе небольшого количества исследований, подтверждающих факт наличия отдельных показателей эндотелиальной дисфункции у больных АГ, ассоциированной с ИП [136], мы не встретили данные о комплексном подходе к изучению нарушений функции эндотелия и их клинико-диагностическом и прогностическом значении в течении истинной полицитемии.

В рамках настоящего исследования проведена комплексная оценка состояния функции сосудистого эндотелия у больных истинной полицитемии в сочетании с артериальной гипертензией в целях совершенствования диагностики и определения прогностических критериев течения заболевания.

Нами обследовано 83 пациента с истинной полицитемией, проходившие обследование и лечение в Самарском областном гематологическом центре на базе отделения гематологии Клиник Самарского государственного медицинского университета, составивших основную группу наблюдения. Среди них было 44 мужчины и 39 женщин. Медиана возраста наблюдаемых больных составила $59,39 \pm 1,37$ лет. При оценке длительности заболевания по данным анамнеза больных медиана длительности заболевания составила $3,11 \pm 0,46$ лет.

Все пациенты основной группы наблюдения в рамках данного исследования были разделены на группы, представленные в таблице 49.

Таблица 49 - Распределение пациентов основной группы на группы наблюдения

Основная группа (ИП)	
В сочетании с АГ - 56 больных (67,5%) – 1 группа наблюдения	Без сопутствующей АГ - 27 пациентов (32,5%) – 2 группа наблюдения. Медиана длительности АГ - $4,23 \pm 1,42$ лет.
I стадия ИП у 36 пациентов (43,37%)	IIА стадия ИП у 47 пациентов (56,63%)
Низкий риск развития тромбозов - 36 больных (43,4%)	Высокий риск развития тромбозов - 47 пациентов (56,6%)

Клинико-anamнестические особенности наблюдаемых пациентов с ИП соответствуют имеющимся данным литературы. ИП чаще встречается среди мужчин, чем женщин, средний возраст больных - 60 лет, у больных в 60% случаев выявляется АГ [34, 37]. В группу сравнения вошли 26 пациентов с артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

У всех пациентов были взяты общий и биохимический анализы крови. Иммуноферментным методом определяли уровень эндотелина-1 и S-РЕСАМ. Микроциркуляторные нарушения оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-ОП. Группе наблюдаемых пациентов проводили вискозиметрические исследования.

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 гипертензией. 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 отмечались статистически значимо более высокие показатели 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 выявлено. Описанные особенности вполне закономерны, поскольку речь идет о показателях диагностически значимых для истинной полицитемии.

Среди больных ИП высокий уровень лейкоцитов (более $9 \times 10^9/\text{л}$) сопровождался достоверно значимым ($p < 0,001$) повышением количества эритроцитов на 13,4% и тромбоцитов 66,7% по сравнению с пациентами, у которых количество лейкоцитов было менее $9 \times 10^9/\text{л}$. В группе пациентов с высоким уровнем тромбоцитов (свыше $500 \times 10^9/\text{л}$) отмечены наибольшие показатели количества эритроцитов ($6,44 \pm 0,21 \times 10^{12}/\text{л}$) и лейкоцитов ($10,88 \pm 0,72 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группами с уровнем тромбоцитов ниже $500 \times 10^9/\text{л}$. Полученные результаты отражают патогенетические механизмы развития ИП и согласуются с имеющимися данными литературы [34, 37]. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня холестерина, являющегося одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в общей группе пациентов с ИП - на 13,2% и в группе сравнения - на 13,5% относительно группы контроля. Уровень фибриногена во всех наблюдаемых группах оставался в пределах физиологической нормы (2-4 г/л), однако у больных истинной полицитемией выявлено снижение уровня фибриногена на 9,6% по сравнению с контрольной группой, что является компенсаторным механизмом, описанным в ряде научных исследований [138].

Уровень фактора Виллебранда 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 ($103,35 \pm 4,87$). Внутри основной группы в зависимости от

наличия сопутствующей АГ нами проанализировано изменение уровня фактора Виллебранда, как одного из показателей, играющих важную роль в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и выступающих косвенным маркером дисфункции эндотелия. Тенденция к увеличению уровня фактора Виллебранда у больных ИП с сопутствующей АГ относительно 2 группы наблюдения отражает более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия при наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

Уровень эндотелина-1 (маркера дисфункции сосудистого эндотелия) был достоверно ($p < 0,01$) повышен в группе больных ИП на 47,5% относительно группы сравнения и на 54,75% - относительно группы контроля. 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 уровня ЭТ-1 на 11% в группе больных ИП с АГ по сравнению с больными ИП без АГ, свидетельствующее о вкладе АГ в прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия.

Показатель S-PECAM в группе наблюдаемых больных ИП был достоверно выше на 24% относительно группы сравнения и на 15% относительно группы контроля, что, вероятно, отражает наличие компенсаторных механизмов у пациентов с ИП, приводящих к торможению агрегации тромбоцитов и ингибированию активации механизмов тромбообразования. Достоверных различий внутри основной группы в зависимости от наличия АГ по данному показателю получено не было. Это свидетельствует о компенсаторных процессах, запускающихся на начальных стадиях ИП и развивающихся в ответ на увеличение вязкости крови, трехростковую гиперпролиферацию и дисфункцию сосудистого эндотелия, более выраженных у больных с сопутствующей АГ.

Раннее выявление изменений данных показателей, характеризующих нарушение функции сосудистого эндотелия, имеет важное клиническое значение

для определения тактики ведения больных ИП, ведь, как ранее подчеркнуто Булаевой Н.И. (2013), своевременная коррекция данных нарушений может способствовать замедлению прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний.

Изменения анализируемых показателей были достоверно более выраженными в группе пациентов ИП+АГ, чем в группе больных ИП без АГ, что говорит о вкладе АГ в развитие дисфункции сосудистого эндотелия.

У пациентов с ИП в зависимости от стадии заболевания отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня фибриногена на 10,6% и увеличение уровня фактора Виллебранда на 8,3% у пациентов со II стадией ИП по сравнению с группой больных I стадией. Выявлена тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 в группе пациентов со II стадией ИП на 8,4% по сравнению с больными I стадией ИП. Данные результаты отражают прогрессирование нарушений функции сосудистого эндотелия по мере увеличения стадии ИП.

Выявлено статистически значимое увеличение фактора Виллебранда по мере увеличения длительности заболевания.

Достоверно ($p < 0,001$) более высокими показателями фактора Виллебранда (на 4,2%) и холестерина (на 12,8%) отличалась группа больных ИП с высоким риском развития тромбозов по сравнению с группой пациентов с низким риском. Более высокие значения эндотелина-1 отмечены в группах больных ИП с высоким риском развития тромботических осложнений (на 40% по сравнению с группой с низким риском), а также - тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 в группах по мере возрастания уровня тромбоцитов, холестерина и гематокрита. Выявлена тенденция к увеличению уровня ЭТ-1 и S-PECAM у больных ИП с лейкоцитозом выше $9 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, мы видим изменение ряда показателей, отражающих повреждение сосудистого эндотелия, прогрессирующее у наблюдаемых пациентов в зависимости от стадии основного заболевания, наличия сопутствующей АГ, риска развития тромбозов. В ряде современных исследований доказано, что данные показатели являются прогностически

значимыми при изучении заболеваний, сопровождающихся развитием дисфункции эндотелия [5, 178].

Полученные нами результаты согласуются с данными исследования [146], по итогам которого было показано, что у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ИП, имеет место достоверно более высокая концентрация содержания ЭТ-1 и фактора Виллебранда по сравнению со здоровыми. У больных с сочетанной патологией уровень ЭТ-1 был на 20% выше в сравнении с больными эссенциальной АГ. При анализе содержания ЭТ-1 у больных АГ в зависимости от тяжести ИП отмечен достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группе больных с опухолевой прогрессией ИП (II Б ст.) ($19,9 \pm 0,7$ нг/л, $p < 0,05$).

При оценке особенностей анализируемых показателей в 1 группе наблюдения, представляющей особый интерес в виду наличия АГ, как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИП, выявлен ряд особенностей. В зависимости от степени АГ значимых отличий в группах с 1 и 2 степенью АГ у больных ИП ни по одному показателю не выявлено. Вместе с тем, определены два показателя, по которым группа контроля значимо отличалась от группы больных со 2 степенью АГ, при отсутствии отличий с группой пациентов с 1 степенью АГ. Уровень лейкоцитов в группе больных ИП со 2 степенью АГ был достоверно ($p < 0,05$) выше на 26,9%, чем в группе контроля. Уровень фибриногена в данной группе пациентов был достоверно ($p < 0,01$) ниже на 10,2%, чем в группе контроля. Кроме того, выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение уровня холестерина на 11,3% у пациентов ИП+АГ со 2 степенью АГ по сравнению с группой ИП без АГ. Выявленные изменения отражают более выраженную дисфункцию сосудистого эндотелия в группе больных ИП+АГ со 2 степенью АГ.

В группе больных ИП+АГ у пациентов с высоким риском развития тромбозов имело место статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня холестерина на 12,2% и фактора Виллебранда на 4,6% при достоверно ($p < 0,01$) более низком уровне фибриногена (на 14%) по сравнению с группой низкого риска. Также у пациентов с ИП+АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов,

отмечено увеличение показателей ЭТ-1 на 19% и S-РЕСАМ на 5,58% относительно больных с низким риском. Следует отметить, что в группе больных ИП+АГ 75% пациентов имели высокий риск развития тромбоза, тогда как в группе пациентов с ИП без АГ высокий риск тромбообразования имел место в 25,93% случаев. Полученные результаты говорят о том, что факт наличия АГ у больных ИП может использоваться как дополнительный фактор при выделении групп риска развития тромбоза, что согласуется с подходами, предложенными Меликян А.Л. с соавторами (2014) [70].

В группе больных ИП+АГ в зависимости от стадии заболевания отмечено увеличение показателей ЭТ-1 на 15,2% ($2,90 \pm 0,60$ фмоль/мл) и фактора Виллебранда на 9% в группе пациентов со ПА стадией относительно группы с I стадией ИП. Выявленные особенности свидетельствуют о более выраженном повреждении сосудистого эндотелия среди пациентов, имеющих ПА стадию ИП в сочетании с АГ. Данные результаты позволяют говорить об АГ, как об отягощающем факторе, влияющем на течение основного заболевания.

Оценка состояния микроциркуляторного русла несет ценную диагностическую и прогностическую информацию в комплексе клинических данных, поскольку изменения микроциркуляции возникают задолго до появления симптомов заболевания, а исчезают позже достижения ремиссии или выздоровления.

У наблюдаемых нами больных истинной полицитемией с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии выявлены определенные изменения процессов микроциркуляции. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя среднего значения перфузии на 16,5% в группе наблюдаемых больных и на 11,4% в группе сравнения относительно группы контроля при тенденции к снижению данного показателя у пациентов с ИП относительно группы сравнения. Коэффициент вариации микрокровотока также был снижен на 32,3% в группе больных ИП ($p < 0,001$) и 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 снижении числа открытых прекапиллярных сфинктеров, а, следовательно, и количества нормально функционирующих капилляров.

Показатель Аэ характеризует приток крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и крупные артериолы. По результатам нашего исследования отмечена тенденция к повышению Аэ на 11,4% в группе больных ИП по сравнению с группой контроля. Однако этот показатель в группе наблюдаемых больных был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения, где выявлено его максимальное значение ($0,50 \pm 0,02$), достоверно ($p < 0,001$) отличающееся от группы контроля. Таким образом, в общей группе больных ИП имеется тенденция к повышению притока крови по примыкающим к микроциркуляторному руслу мелким сосудам, при этом он особенно повышен в группе сравнения, что позволяет предположить компенсаторный характер повышения данного параметра при артериальной гипертензии.

Показатель резерва кровотока был статистически значимо ($p < 0,05$) выше у больных ИП на 10,9% и в группе сравнения на 6,4% относительно группы контроля. При этом отмечен достоверно более высокий РКК у больных ИП относительно группы сравнения. Величина резерва кровотока показывает, во сколько раз может увеличиться объемная скорость кровотока в микрососудах после окклюзии. Снижение его ассоциировано с застойными явлениями в микроциркуляторном русле, увеличением притока в микроциркуляторное русло, а его повышение - с большим числом потенциально функционирующих капилляров, то есть с исходным функциональным разрежением микроциркуляторного русла, а также наличием спазма микроциркуляции. Как ранее отмечал Корж А.Н. (2003), при наличии расхождения в уровнях М и РКК

решающее значение придается РКК, отражающему функциональные возможности сосудов микроциркуляторного русла [77]. Таким образом, в нашем исследовании комплексная оценка изменений анализируемых показателей (М - снижен, РКК повышен и Kv снижен) подтверждает наличие у больных с ИП патологического спастического типа микроциркуляции, ассоциированного с неблагоприятным прогнозом. Наличие у пациентов спастического и застойно-стазического типов микроциркуляторных нарушений ассоциировано с более тяжелым течением, а также с худшим прогнозом [81, 82, 83].

По итогам исследований [32] сделан вывод о том, что причиной ангиоспазма могут быть как нарушения миогенных механизмов регуляции резистивных микрососудов, так и застойные изменения микроциркуляции, а также их сочетания.

Нами выявлено, что индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке у больных ИП ($3,95 \pm 0,31$) был статистически значимо ниже на 15% ($p < 0,05$), чем в группе сравнения и на 23% ($p < 0,01$), чем в группе контроля, что свидетельствует о компенсаторном увеличении потребления кислорода вследствие развития гипоксии в микрокровотоке. Индекс удельного потребления кислорода в ткани у пациентов с ИП достоверно ($p < 0,001$) снижен на 44% относительно группы сравнения и на 52,6% - относительно группы контроля. Данный индекс анализируется вместе с Ам. В нашем исследовании у больных ИП из основной группы наблюдения оба значения были снижены, что говорит о наличии функциональных расстройств или компенсации и об отсутствии значительных расстройств микроциркуляции, при которых не наблюдается однонаправленной связи этих параметров. Показатель корреляционной размерности D_2 был статистически значимо ($p < 0,01$) снижен на 6,8% относительно группы сравнения и на 7,4% относительно группы контроля, что отражает уменьшение активности всех регуляторных механизмов.

Изучение особенностей микроциркуляции в зависимости от стадии ИП выявило статистически значимые различия ($p < 0,01$) по показателям М и ИДП. У пациентов со II стадией заболевания отмечено снижение 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.

Проведенный анализ данных показателей в зависимости от длительности заболевания в основной группе ИП определил ряд особенностей: ИДП и I снижались по мере увеличения стажа заболевания и имели минимальное значение в группе больных с ИП более 5 лет ($14,90 \pm 3,00$ и $11,15 \pm 3,19$, соответственно). Выявлено статистически более низкое значение РКК в группе пациентов с ИП, установленной до года, по сравнению с группами больных с продолжительностью заболевания более 1 года. Показатель корреляционной размерности D_2 был выше в группе с установленным диагнозом до года ($1,46 \pm 0,02$), 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.

Также нами проведен анализ особенностей параметров микроциркуляции внутри основной группы в зависимости от наличия сопутствующей АГ. По показателям M , K_v , A_m , $A_э$, РКК, I и No изменения отмечены у пациентов с ИП независимо от наличия или отсутствия АГ. Вместе с тем, коэффициент вариации микрокровотока был достоверно ниже в группе больных ИП+АГ ($5,45 \pm 0,26$) по сравнению с группой ИП без АГ ($7,60 \pm 1,01$), группами сравнения и контроля, что говорит о более выраженном снижении общей напряженности регуляции кровотока в 1 группе.

При снижении показателя A_m в обеих группах больных ИП относительно групп сравнения и контроля отмечено достоверное ($p < 0,001$) различие между ними за счет наибольшего его снижения в группе ИП без АГ. В этой же группе пациентов отмечается достоверно более высокие значения $A_э$ ($0,47 \pm 0,03$) по сравнению с 1 группой ($0,42 \pm 0,02$), сопоставимые по уровню с группой сравнения ($0,50 \pm 0,02$). Наибольшее снижение A_m говорит о том, что в группе пациентов ИП без АГ имеется наиболее выраженное уменьшение числа открытых

прекапиллярных сфинктеров и количества функционирующих капилляров, сочетающееся с повышением притока крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и крупные артериолы (показатель Аэ повышен). Более низкие показатели Аэ в группе ИП+АГ свидетельствует о процессах декомпенсации и истощения 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 снижение на 27,2% относительно группы ИП без АГ, на 28,7% относительно группы сравнения и на 22% относительно группы контроля.

Максимальное значение РКК отмечено во 2 группе пациентов ($150,54 \pm 7,60$), что достоверно ($p < 0,001$) на 5,2% превышало таковой 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 ($1,35 \pm 0,03$), 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. Значимость изучения показателей микроциркуляции отражена в ряде работ [104, 108, 140], в которых отмечено, что измененная картина микроциркуляции у пациентов ИП с АГ, обусловленная вазоконстрикцией и развивающейся дисфункцией сосудистого эндотелия, приводят к снижению эффективности транспорта кислорода в тканевые микрорайоны, что требует своевременной коррекции.

Проведен анализ нарушений микроциркуляции у больных истинной полицитемией в зависимости от степени риска развития тромбозов. В группе больных ИП с высоким риском развития тромбозов отмечено снижение показателей D₂ на 5,6% и Но на 13,5% в сравнении с группой с низким риском.

Внутри группы ИП+АГ у пациентов с высоким риском развития тромбозов отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение не только значений D_2 , Но, как в основной группе, но и показателя М, что говорит о более глубоких расстройствах микроциркуляции в группе больных ИП с сопутствующей АГ, имеющих высокий риск развития тромбозов.

Учитывая данные литературы [109] о том, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне истинной полицитемии также определяется тяжестью и длительностью заболевания, нами проведена оценка особенностей микроциркуляции в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ в зависимости от стадии заболевания. При ПА стадии у пациентов с ИП в сочетании с АГ выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение М и ИДП, отмеченное ранее и в основной группе наблюдения. Дополнительной особенностью является достоверность ($p < 0,01$) различий по показателю A_n в данных группах. Сочетание более высокого значения A_n со снижением М у пациентов ИП+АГ со II стадией свидетельствует о более выраженных процессах спазмирования АВА и снижении их колебательной активности. Эти данные согласуются с результатами исследований Петрищева Н.Н. с соавт. (2011) [119], где показано, что развитию эндотелиальной дисфункции могут способствовать гемодинамические нарушения, связанные с изменением вегетативной регуляции тонуса артериол.

При оценке процессов микроциркуляции у наблюдаемых пациентов ИП+АГ в зависимости от степени АГ значимых отличий ни по одному показателю не выявлено. Однако, отмечено статистически значимо ($p < 0,05$) более низкое значение D_2 в группе больных со 2 степенью АГ в сравнении с группой больных ИП без АГ.

Снижение показателя корреляционной размерности отражает более глубокие нарушения механизмов регуляции микрососудов у больных ИП+АГ, проявляющиеся при 2 степени АГ. Проведенное Швейновым А.И. с соавторами (2012) изучение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ 2 ст. на фоне ИП [96] выявило нарушения сосудодвигательной активности эндотелия сосудистого

русла, наиболее выраженные изменения были зарегистрированы у больных АГ 2 ст. при II Б ст. ИП с анамнезом заболевания более 10 лет.

Нами проведен анализ особенностей вязкостных свойств крови, агрегации, способности к дезагрегации и деформируемости эритроцитов у больных на ранних стадиях истинной полицитемии (ИП). В группе контроля гемореологические показатели находились в пределах физиологической нормы. У пациентов с 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 выше на 24,5% относительно группы контроля. Эти результаты согласуются с данными Муравьевой Л.П. (2004) [93] о том, что гемореологический профиль у больных ИП характеризуется повышением динамической вязкости крови при всех градиентах сдвига.

Более высокие значения вязкости цельной крови диагностированы у пациентов с ИП по сравнению с группой контроля 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 между значениями ВК, измеренными при снижении и увеличении скорости сдвига, различия в величинах напряжения сдвига практически отсутствуют. Это говорит о том, что силовые затраты на формирование сдвигового напряжения в целом одинаковы, и поддержание кровотока у пациентов с ИП не предполагает значительной вариабельности со стороны центральной гемодинамики. Отмечались значительные различия силовых затрат в сравнении с группой контроля: статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения τ у пациентов с ИП при средних и высоких скоростях сдвига, тенденция к снижению данного показателя при скорости сдвига 5 с^{-1} .

В работах Муравьева А.В. с соавторами (2009) [108] были получены данные, подтверждающие существенный вклад уровня эритроцитов в вязкость крови и проявление кровью при этом свойств неньютоновской жидкости. Поэтому мы применили для оценки гемореологии у больных ИП расчет степени неньютоновости (индекса неньютоновости). У больных ИП выявлены особенности, проявляющиеся в более длительном сохранении неньютоновского

поведения крови при увеличении нагрузки по сравнению с группой контроля (вплоть до 300 с^{-1}). Таким образом, изучение гемореологических особенностей у пациентов с ИП демонстрирует более выраженную степень неньютоновости в сравнении 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 [11].

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, что отражает следующие особенности процессов агрегатообразования у больных ИП. 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.

У пациентов с ИП на фоне уменьшения скорости сдвига получено достоверно ($p < 0,05$) более высокое значение 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 независимо от направления изменения сдвиговой нагрузки. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда авторов [38, 39, 93] о том, что гемореологический профиль у больных ИП характеризуется снижением деформируемости эритроцитов, гиперагрегацией эритроцитов со снижением их дезагрегации, а синдром гипервязкости имеет смешанную природу вследствие комбинации полицитемии со склероцитемическими расстройствами.

Нами проанализированы особенности реологических свойств крови у пациентов с ИП в зависимости от стадии заболевания. Отмечено достоверное ($p < 0,01$) повышение вязкости плазмы в группе больных I стадией ИП на 5% в сравнении со II стадией ИП. Обнаружено статистически значимое ($p < 0,01$)

повышение значений вязкости крови в диапазоне увеличения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 с^{-1} (на 9%), 15 с^{-1} (на 11,6%), 300 с^{-1} (на 19%) и в диапазоне уменьшения сдвиговой нагрузки при скоростях сдвига 5 с^{-1} (на 9%), 15 с^{-1} (на 12,3%) у пациентов со II стадией ИП относительно больных с I стадией. Также отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение на 13% относительной вязкости крови у больных ИП со II стадией заболевания в сравнении с больными I стадией ИП. Выявлено достоверно ($p < 0,05$) более высокое (на 17,7%) значение ИАЭ в группе пациентов с ИП II стадии по сравнению с больными I стадией ИП на фоне уменьшения сдвиговой нагрузки, отражающее более выраженный процесс агрегатообразования по мере увеличения стадии заболевания. Таким образом, у больных по мере прогрессирования заболевания отмечаются более глубокие нарушения реологических свойств крови.

При низких скоростях сдвига (от 5 до 25 с^{-1}) отмечается увеличение значений ВК по мере увеличения длительности заболевания. Отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение ОВК в группе больных с анамнезом ИП более 5 лет на 11% в сравнении с группой пациентов со стажем заболевания до года и на 9,8% по сравнению с группой со стажем заболевания от 1 до 5 лет. Выявлен рост ИАЭ по мере увеличения длительности ИП. Таким образом, отмечено ухудшение способности к дезагрегации эритроцитов и активизация агрегатообразования по мере увеличения длительности ИП.

Проанализировав данные вязкостных свойств крови у больных ИП в зависимости от наличия сопутствующей АГ, мы зафиксировали более высокие значения вязкости крови в группе больных ИП+АГ и при увеличении, и при уменьшении скорости сдвига. Также выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение ИАЭ на 10% в группе больных ИП+АГ по сравнению с пациентами с ИП, не имеющими АГ, на фоне увеличения сдвиговой нагрузки, вероятно, связанное с более глубокими нарушениями процесса распада крупных клеточных агрегатов. Более выраженные изменения реологических свойств крови, обнаруженные у пациентов на ранних стадиях ИП в сочетании с АГ, говорят о причинно-следственной связи между наличием АГ и изменениями гемореологии.

АГ при ИП носит вторичный характер, и симптомы ее зачастую купируются после нормализации показателей периферической крови.

При поиске корреляционных взаимосвязей между показателями биохимического анализа крови у больных ИП и уровнями эндотелина-1 и фактора Виллебранда получены следующие результаты. ЭТ-1 имел достоверную положительную корреляцию с уровнем холестерина ($r=0,32$, $p<0,05$), что согласуется с мнением ряда авторов о том, что его повышение взаимосвязано с маркерами повреждения эндотелия [181, 197, 236]. Уровень фактора Виллебранда коррелирует положительно с уровнем холестерина ($r=0,32$, $p<0,05$) и S-PECAM ($r=0,29$, $p<0,05$) и отрицательно - с уровнем фибриногена ($r=-0,35$, $p<0,05$).

Показатели, отражающие степень повреждения сосудистого эндотелия и нарушение его функции (эндотелин-1 и фактор Виллебранда), положительно коррелировали с уровнем холестерина, являющимся одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и с S-PECAM, компенсаторная активация которого, как известно, отражает замедление агрегации тромбоцитов и процессов тромбообразования.

Показатели микроциркуляции Ам, Аэ, ИДП и R/S коррелируют с количеством эритроцитов и их характеристиками, а показатель Ан имеет достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем лейкоцитов ($r=-0,25$, $p<0,05$). Данный факт объясняется тем, что при ИП именно трехростковая гиперпролиферация вносят существенный вклад в изменение процессов микроциркуляции. Обнаружена взаимосвязь показателей ОАК с параметрами ЛДФ, характеризующими различные механизмы регуляции микрокровотока и реактивности сосудистой стенки, что позволяет рассматривать показатели ЛДФ в качестве параметров, отражающих выраженность пролиферативных изменений при ИП, и использовать данный метод для мониторинга течения заболевания.

Выявлены следующие достоверные корреляции: уровня ЭТ-1 с показателями индекса удельного потребления кислорода в ткани ($r=-0,23$, $p<0,05$) и относительной энтропии ($r=-0,25$, $p<0,05$). По снижению указанных показателей

микроциркуляции можно косвенно судить о степени повышения уровня эндотелина-1. По мере увеличения уровня фактора Виллебранда, а значит и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, у больных ИП происходит снижение M , K_v , A_m , S_m , I , D_2 , ИДП и увеличение РКК.

Обнаружены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между значениями вязкости крови, измеренными при средних и высоких скоростях сдвига в обоих направлениях, и уровнем эритроцитов, гемоглобина, гематокрита. Таким образом, гиперпролиферация эритроидного ростка кроветворения у пациентов с ИП играет основную роль в формировании вязкостных свойств крови [108]. Также нами обнаружены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции с количеством лейкоцитов, что подтверждает роль лейкоцитоза в формировании реологического поведения крови за счет образования лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов. Уровень лейкоцитов был достоверно связан с ИДЭ. Таким образом, увеличение числа лейкоцитов приводит к ухудшению деформируемости эритроцитов. Достоверные положительные корреляционные связи между уровнем тромбоцитов и ИАЭ, ИДЭ, вероятно, указывают на то, что вклад тромбоцитов в реологическое поведение крови проявляется только через их конгломерацию с эритроцитами, через гидродинамическую стойкость и деформируемость агрегатов «эритроцит-тромбоциты».

Обнаружены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между уровнем ЭТ-1 и значениями вязкости крови, измеренными при всех скоростях сдвига, отражающие прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия по мере увеличения вязкости крови.

Выявлена положительная корреляционная связь показателя, отражающего эндотелиальный компонент регуляции, с индексом деформируемости эритроцитов ($r = 0,3$) и значениями вязкости крови при средних и высоких скоростях сдвига. Таким образом, увеличение показателя эндотелиальной регуляции микрокровотока ассоциировано с ухудшением процессов агрегации, снижением способности к дезагрегации и деформируемости эритроцитов. ИДП отрицательно коррелирует с индексом агрегации эритроцитов ($r = -0,32$) и

значениями вязкости крови при низких скоростях сдвига, что говорит о взаимосвязи сниженной реактивности сосудистой стенки с присутствием крупных клеточных агрегатов в крови.

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 фактов можно сделать вывод, что у больных на ранних стадиях ИП риск развития тромботических осложнений значимо зависит от наличия АГ.

Нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «наличие/отсутствие» эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП. В результате построения модели бинарной логистической регрессии было установлено, что значимый вклад в переменную, отражающую наличие/отсутствие эндотелиальной дисфункции, вносят следующие показатели микроциркуляции: M , K_v , A_m , S_m , РКК. С помощью метода математического моделирования для интерпретации полученных результатов нами был введен ЭД-индекс микроциркуляции. Результаты проведенного ROC-анализа по ЭД-индексу доказали отличное качество диагностики на исследуемой выборке (чувствительность 87% и специфичность 96%). Разработанная нами математическая модель легла в основу способа оценки микроциркуляции у больных истинной полицитемией (удостоверение на рационализаторское предложение № 338 от 04.02.2016 г.) для выявления вероятности дисфункции эндотелия.

Также нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «низкий/высокий» риск тромбообразования у больных ИП по показателям микроциркуляции, определяемым на приборе ЛАКК-ОП (H_0), биохимическим маркерам дисфункции сосудистого эндотелия (фактор Виллебранда) и факту наличия АГ. Для интерпретации полученных результатов был введен РТ-индекс. 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%). Полученная в результате 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).

Включение в алгоритм обследования больных ИП метода ЛДФ будет способствовать раннему выявлению признаков наличия эндотелиальной дисфункции и определению риска развития тромботических осложнений на основе объективных данных обследования с целью выбора тактики ведения пациента.

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 ПА 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВА: артерио-веноулярные анастомозы

АГ: артериальная гипертензия

АД: артериальное давление

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

ВК: вязкость цельной крови

ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения

ВП: вязкость плазмы

ДАД: диастолическое артериальное давление

ИАЭ: индекс агрегации эритроцитов

ИДП: индекс дыхательной пробы

ИДЭ: индекс деформируемости эритроцитов

ИМТ: индекс массы тела

ИН: индекс неньютоновости

ИП: истинная полицитемия

ИФА: иммуноферментный анализ

ЛДФ: лазерная доплеровская флоуметрия

ОВК: относительная вязкость крови

ОПСС: общее периферическое сосудистое сопротивление

ОТО: оптическая тканевая оксиметрия

ПМ: показатель микроциркуляции крови

РКК: резерв капиллярного кровотока

САД: систолическое артериальное давление

СОЭ: скорость оседания эритроцитов

СРБ: С - реактивный белок

ЭД: эндотелиальная дисфункция

ЭТ: эндотелин

ВV: вязкость цельной крови

D2: корреляционная размерность

EDHF: эндотелиальный гиперполярирующий фактор

Hb: гемоглобин

HGB: уровень гемоглобина

HCT: уровень гематокрита

Ho: относительная энтропия

I: индекс удельного потребления кислорода в ткани

Kv: коэффициент вариации кровотока

MCV: средний объём эритроцита

MCH: среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците

MCHC: средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе

M: постоянная составляющая перфузии

NO: оксид азота

PLT: количество тромбоцитов

RBC: количество эритроцитов

R/S: показатель Херста

Sm: индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке

TNF- α : фактор некроза опухоли - α

WBC: количество лейкоцитов

δ ПМ (t): переменная составляющая перфузии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К.М. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. - 2015. - Т.10, №3. - С.28-42.
2. Абдумаликова, Ф.Б. Взаимосвязь тяжести дисфункции эндотелия с уровнем физической активности у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / Ф.Б. Абдумаликова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.36.
3. Абрамович, С.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией [Текст] / С.Г. Абрамович, А.В. Машанская // Сибирский медицинский журнал - 2010. - № 1. - С. 57-59.
4. Авсецина, О.П. Особенности ишемической болезни сердца у пациентов с истинной полицитемией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 14.00.05 / Авсецина Оксана Павловна. - М., 2001. - 18с.
5. Агапитов, Л.И. Эндотелин-1 и фактор Виллебранда в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией [Текст] / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров, Ю.Л. Мизерницкий // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 1. - С. 11-13.
6. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. - С. 22-25.
7. Анализ изменений деформируемости эритроцитов в норме и при патологии [Текст] / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, С.В. Чепоров [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - №4(28). - С.47-52.
8. Андриенко, А.В. Нарушения гемореологических свойств при ДВС-синдроме и их коррекция с помощью плазмафереза [Текст]: автореф. ...канд. мед. наук: 14.00.29 / Андриенко Алексей Владимирович. - Барнаул, 2006. - 23с.

9. Ахуба, Л.О. Роль реологических свойств крови в развитии геморрагических нарушений при хроническом миелолейкозе [Текст] / Л.О. Ахуба, Л.И. Ершова, В.С. Баркая // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.48.
10. Бабак, О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек [Текст] / О.Я. Бабак, И.И. Топчий // Украинский терапевт. – 2004. - №4. - С. 10-17.
11. Баталова, Е.А. Анализ комплекса факторов, определяющих текучесть крови и ее транспортный потенциал [Текст] : автореф. ...канд. биол. наук: 03.03.01 / Баталова Екатерина Анатольевна. - Ярославль, 2010. - 23 с.
12. Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования эндотелия [Текст] / Р.З. Бахтияров // Российский кардиологический журнал. - 2004. - №2. - С.76-79.
13. Белевский, А.С. Андрей Белевский: проблема ХОБЛ еще не решена, но наши возможности расширились [Текст] / А.С. Белевский // Ремедиум. - 2013. - №5. - С.34-35.
14. Беленков, Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 100-104.
15. Бердников, А.В. Медицинские приборы, аппараты, системы и комплексы: учеб. пособие. Ч. I. Технические методы и аппараты для экспресс-диагностики [Текст] / А.В. Бердников, М.В. Семко, Ю.А. Широкова // Казань. - 2004. - 176 с.
16. Бережанский, П.В. Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления [Текст] / П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. - №4(44). - С. 4-11.
17. Богоявленская, О.В. Исследование состояния системы микроциркуляции при артериальной гипертензии [Текст] / О.В. Богоявленская, В.Н. Ослопов // Практическая медицина. - 2010. - №5(44). - С. 11-18.

18. Богоявленский, В.Ф. Клинические аспекты изучения микроциркуляции: итоги и перспективы [Текст] / В.Ф. Богоявленский, О.В. Богоявленская // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т.92. - № 2. - С.145-151.
19. Болезни органов дыхания [Текст] / под ред. Н.Р. Палеева. - М.: Медицина. - 2000. - 728 с.
20. Болезни крови в амбулаторной практике: Руководство, 2-е изд., испр. и доп. [Текст] / И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, Р. К. Хайретдинов [и др.] // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 184 с.
21. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [Текст] / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. - 2013. - № 1. - С. 14-22
22. Булдакова, И.А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / И.А. Булдакова, А.А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С.115-118.
23. Васильев, А.П. Возрастные особенности микрогемодиализации [Текст] / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. - №4(44). - С. 23-27.
24. Васильев, А.П. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - №1(53). - С.41-45.
25. Васильева, М.Ю. Коллаген-связывающая способность фактора Виллебранда как качественная характеристика фактора Виллебранда [Текст] / М.Ю. Васильева, А.В. Колоскова, О.И. Филиппова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.93.
26. Ватутин, Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология [Текст] / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Украинский кардиологический журнал. - 2006. - № 1. - С. 101-106.

27. Взаимосвязь реологических параметров крови и кожной микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / А.А. Глазков, М.Д. Лин, Д.А. Куликов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.118.
28. Виноградова, Т.А. Особенности периферического микрокровотока у больных головной болью напряжения с учетом типа личности, выявленные с помощью лазерной доплеровской флоуметрии с применением окклюзионной пробы [Текст] / Т.А. Виноградова, О.В. Молотков // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - №3(39). - С.49-55.
29. Виноградова, Н.А. Взаимосвязь реологических свойств крови и функционального состояния сосудистого эндотелия при системной красной волчанке [Текст] / Н.А. Виноградова, Н.П. Шилкина, А.А. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.101.
30. Власов, Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса [Текст] / Т.Д. Власов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2002. - № 4. - С. 68-73.
31. Внутрисосудистое микросвертывание крови при гипертонической болезни [Текст] / Я.М. Ена, А.В. Токарь, Е.А. Сушко [и др.] // Клин. Мед. - 1994. - №2. - С. 5-9.
32. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - №2(54). - С. 47-55.
33. Воробьев, А.И. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / А.И. Воробьев, С.А. Васильев, В.М. Городецкий // Терапевтический архив. - 2002. - №7. - С. 73-76.
34. Воробьев, А. И. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови [Текст] / А. И. Воробьев, Л. С. Аль-Ради, Н. Е. Андреева // Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А. И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009. - 688 с.

35. Галенок, В.А. Гемореология при нарушениях углеводного обмена [Текст] / В. А. Галенок, Е. В. Гостинская, В. Е. Диккер. - Новосибирск: Наука, 1987. - 258 с.
36. Гейченко, В.П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом [Текст] / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиль // Российский кардиологический журнал. - 2005. - № 4. - С. 68-71.
37. Гематология: национальное руководство [Текст] / под ред. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 776 с.
38. Гемореологические нарушения у больных истинной полицитемией и их коррекция лечебным эритроцитозферезом [Текст] / З.В. Лиховецкая, Т.А. Пригожина, Н.А. Горбунова [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 1989. - №11. - С. 33-36.
39. Гемореологические профили у больных злокачественными новообразованиями при химиотерапии цисплатином [Текст] / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, Н.В. Кислов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.299.
40. Гемореологические факторы формирования состояния тромботической готовности у детей с острым лейкозом [Текст] / Е.В. Ройтман, И.М. Колесникова, Л.И. Жарикова [и др.] // Вестник гематологии. - 2013. - Т. 9, № 4. - С. 29-30.
41. Гемореологические факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии в популяции среднего возраста [Текст] / Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.121.
42. Гемореология: перспективы развития [Текст] / А.В. Муравьев, В.В. Якусевич, Л.Г. Зайцев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №2(22). - С. 4-17.
43. Гомазков, О.А. Эндотелий - эндокринное дерево [Текст] / О.А. Гомазков // Nature. - 2000. - № 5. - С.5-7.

44. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты [Текст] / О.А. Гомазков // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 50-58.
45. Давыдкин, И.Л. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами [Текст] / И.Л. Давыдкин, М.Г. Бакшеев, Н.А. Кириченко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - №16(5,4). - С.1269-1272.
46. Демидова, А. В. Истинная полицитемия [Текст] / А.В. Демидова // Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / под ред. Волкова М.А. - М.: Медицина. - 2001. - 19. - Р. 272-289.
47. Динамика показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Соколов [и др.] // Кардиология. - 2001. - Т. 41, № 6. - С. 31-33.
48. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия [Текст] / Под ред. П.А. Лебедева. - Самара. ОФОРТ, 2010. - 192 с.
49. Долгих, В.В. Диагностика эндотелиальной дисфункции путем механической стимуляции эндотелия лучевой артерии повышенным посткомпрессинным кровотоком у подростков при артериальной гипертензии [Текст] / В.В. Долгих, О.В. Бугуи, А.Е. Гольденберг // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2007. - №3(55). - С.77.
50. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией [Текст] / Е.В. Мордвинова, Е.В. Ощепкова, А.А. Федорович, А.Н. Рогоза // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - №4(52). - С.18-27.
51. Завьялова, А. И. Артериальная гипертензия и безболевая ишемия миокарда при истинной полицитемии [Текст] : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Завьялова Алла Ивановна. - М., 2004. - 197 с.

52. Занин, С.А. Новые аспекты патогенеза гипертонической болезни [Текст] /С.А. Занин, А.Х. Каде, В.В. Скибицкий // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2005. - №2(14). - С.73-77.
53. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение [Текст] / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. - 1998. - Т. 38, № 9. - С. 68-80.
54. Захарова, Н.О. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляторного русла у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Н.О. Захарова, Д.П. Курмаев // Сборник материалов V Всероссийской конференции, 2016. - С. 66-67.
55. Зинчук, В.В. Роль кислородосвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма [Текст] / В.В. Зинчук, М.В. Борисюк // Успехи физиологических наук. - 1999. - Т.30, №3. - С. 38-48.
56. Золотовская, И.А. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт [Текст] / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Клиницист. - 2016. - Т.10. - №2. - С. 32-42.
57. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга [Текст] / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли [и др.] // Пульмонология. - 2012. - №1. - С. 56-65.
58. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом [Текст] / А.Ш. Шилов, Е.Н. Авшалумов, В.Б. Синицина [и др.] // Русский медицинский журнал, 2008. - Т. 16. - № 4. - С. 31-45.
59. Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении [Текст] / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Т.Д. Бахтеева [и др.] // Клиническая медицина. - 2012. - Т.90. - № 8. - С. 24-31.
60. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные [Текст] / И.Н. Суборцева, ТИ. Колошейнова, Е.И. Пустовая [и др.] // Клиническая

онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8. - №4. - С.397-412.

61. Кальциевый метаболизм и функциональная активность тромбоцитов у больных гипертонической болезнью [Текст] / Ш.Э. Атаханов, L.M. Reswick, R.B. Devereux, Э.В. Тхостова// Кардиология. - 1991. - №1. - С. 66-67.

62. Канищева, Е.М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов [Текст] / Е.М. Канищева, А.А. Федорович // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2010. - Том 9. №1(51). - С.65-70.

63. Карсанов, Н.В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее [Текст] / Н.В. Карсанов // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 4(42). - С. 28-31.

64. Катюхин, Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования [Текст] / Л.Н. Катюхин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 1995. - Т 81, №6. - С.122-129.

65. Кириченко, А.А. Значение скринингового измерения лодыжечно–плечевого индекса у здоровых людей [Текст] / А.А. Кириченко, С.С. Иванов // Функциональная диагностика. - 2008. - № 3. - С. 16-22.

66. Классификация тяжести микроциркуляторных нарушений [Текст] / В.М. Кошкин, А.В. Каралкин, О.Л. Наставшева [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №1(21). - С. 80-81.

67. Климов, В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности [Текст] / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 2. - С. 7-10.

68. Клиническая онкогематология [Текст] / под ред. М.А. Волковой. - М.: Медицина. - 2007. -1144с.

69. Клиническая ультразвуковая диагностика [Текст] / Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков, О.Ю. Атьков. - М.: Медицина, 1987. - 328 с.

70. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний [Текст] / А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, К.М.

- Абдулкадыров [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т.59, №4. - С. 31-56.
71. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет [Текст] / М.Г. Омеляненко, Н.А. Суховой, С.Б. Назаров, В.Г. Плеханов // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 4(42). - С. 36-40.
72. Козинец, Г.И. Исследования системы крови в клинической практике [Текст] / Г.И. Козинец, В.А. Макаров. - М.: Триада - X, 1997. - 480 с.
73. Козлов, В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Лекция [Текст] / В.И. Козлов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2006. - №1(17). - С. 84-101.
74. Козлов, В.И. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела [Текст] / В.И. Козлов, М.В. Морозов, О.А. Гурова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. - №1(41). - С. 58-61.
75. Козловский, В.И. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией [Текст] / В.И. Козловский, О.П. Сероухова // Вестник ВГМУ. - 2008. - Том 7, №1. - С.1-11.
76. Конзай, В.Д. Изменения микрореологических свойств крови и их регуляция в постишемическом периоде [Текст] / В.Д. Конзай, В.В. Лобов // Тез. докл. II Всесоюзн. конф. «Система микроциркуляции и гемокоагуляция в экстремальных условиях». - Фрунзе. - 1990. - С. 162- 163.
77. Корж, А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / А.Н. Корж // Международный медицинский журнал. - 2003. - № 3. - С. 10-14.
78. Коррекция микроциркуляции в клинической практике [Текст] / Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишило, А.В. Поваляев, З.А. Шевхужев // М., 2013. - 208с.
79. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. - М.: Гэотар-Медиа, 2012. - 436 с.

80. Крупаткин, А. И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции [Текст] / А.И. Крупаткин // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - №1(49). - С.83-99.
81. Куваев, В.С. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Куваев Вадим Сергеевич // Самара, 2015. - 162 с.
82. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей [Текст] / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. - 256 с.
83. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью [Текст] / А.В. Анисимова, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - №3(51). - С.31-37.
84. Левин, Г. Я. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы [Текст] / Г. Я. Левин, С. Ю. Кудрицкий, М. Р. Изумрудов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - №3(39). - С. 44-48.
85. Левтов, В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина. – М., 1982. – 272 с.
86. Магомедов, С.С. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией в процессе лечения [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Магомедов Салимхан Салманович. - М., 1993. - 116 с.
87. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2011. - № 4. - С. 109-117.
88. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции [Текст] / А.Н. Иванов, А.А. Гречихин, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - №4(52). - С.4-11.

89. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии [Текст] / Г.Н. Гороховская, Т.С. Хейло, А.И. Мартынов [и др.] // International Journal on immunorehabilitation. - 2001. - Vol. 3, N. 1. - P. 48-49.
90. Моррисон, В. В. Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой [Текст] / В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2013. - №2(46). - С. 43-48.
91. Моткина, Е.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.В. Моткина, В.А. Невзорова // Тихоокеанский Медицинский Журнал. - 2005. - № 2. - С. 34-37.
92. Муравьев, А.В. Параметры гемореологического профиля у больных эссенциальной артериальной гипертензией и их изменения под действием основных классов антигипертензивных средств [Текст] / А.В. Муравьев, В.В. Якусевич // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2004. - №4(12). - С.25-32.
93. Муравьева, Л.П. Микроциркуляторные и гемореологические нарушения у больных истинной полицитемией [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 // Муравьева Людмила Петровна. - М., 2004. - 184 с.
94. Мутация JAK2V6171F как фактор скрытой формы истинной полицитемии у больной с синдромом Бадда-Киари [Текст] / М.А. Соколова, С.А. Васильев, Н.И. Зозуля [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С. 400.
95. Намаканов, Б.А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 6. - С. 98-101.
96. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных артериальной гипертензией, обусловленной истинной полицитемией [Текст] / А.И. Швейнов, Ю.М. Гулидова, М.А. Степченко, Л.И. Князева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2012. - №1. - С.51.

97. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии [Текст]. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. - 176 с.
98. Небиеридзе, Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии [Текст] / Д.В. Небиеридзе // Consiliummedicum/приложение. - 2005. - Т.7, №1. - С.31-36.
99. Невзорова, И.А. Маркеры дисфункции эндотелия (тромбомодулина и фактора Виллебранда) и их клиническое значение у женщин с периодическими потерями беременности [Текст] / И.А. Невзорова, В.Г. Стуров // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С.305.
100. Неинвазивный метод исследования эндотелиального гиперполяризующего фактора в клинике [Текст] / З.Л. Малахова, Е.Ю. Васина, Е.А. Воробьев [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2013. - №4(48). - С.70-74.
101. Неймарк, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы [Текст] / А.И. Неймарк, Ю.С. Кондратьева, Б.А. Неймарк. - М., 2011. - 104 с.
102. Никулина, М.А. Особенности клинического течения, состояние системы гемостаза и реологические свойства крови у больных клещевым сыпным тифом Северной Азии [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.10 14.00.29 / Никулина Марина Анатольевна. - Новосибирск, 2000. - 17 с.
103. Овчинникова, Е.А. Функциональное состояние эндотелия у больных старческого возраста при ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.А. Овчинникова, Н.О. Захарова // Врач-аспирант. - 2016. - Т. 76. - № 3.1. - С. 157-162.
104. Основы клинической гемостазиологии: монография [Текст] / И. Л. Давыдкин, В. А. Кондурцев, Т. Ю. Степанова, С. А. Бобылев // Самара: Офорт, 2009. - 436 с.
105. Особенности вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек [Текст] /И.Ю.

Панина, Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №1(21). - С.120.

106. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне истинной полицитемии [Текст] / Л.П. Муравьева, О.В. Муравьева, Е.В. Михайлова, А.Г. Жуков // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2013. - Т.15. - №4. - С. 3-4.

107. Остроумова, О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии [Текст] / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. - 2005. - №2. - С. 59–62.

108. Оценка гемореологического статуса и состояния микроциркуляции здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией [Текст] /И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев, Е.П. Петроченко [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2009. - №3(31). - С. 37-42.

109. Параметры функционального состояния эндотелия сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, обусловленной истинной полицитемией [Текст] / М.А. Степченко, Л.И. Князева, И.И. Горяйнов [и др.] // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Сборник материалов III межрегиональной конференции / под ред. Ф.И. Беялова. – Иркутск, 2009. - С. 10-15.

110. Патологическая физиология: Учебник [Текст] / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман [и др.] // под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. - М.: Медпресс, 2008. - 640 с.

111. Пахрова, О.А. Методология и клиническое значение исследования реологических свойств крови [Текст] / О.А. Пахрова, М.Р. Гринева, С.К. Иванов // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2008. - №1-2. - Т 13. - С. 89-99.

112. Петрищев, Н.Н. Нарушения микроциркуляции: причины, механизмы, методы оценки [Текст] / Н.Н. Петрищев // Материалы науч.-практ. конф. «Методы исследования микроциркуляции в клинике». - СПб., 2001. - С. 6-8.

113. Показатели микроциркуляции, ассоциированные с развитием гипертонического криза у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / М.Г. Бакшеев, И.Л. Давыдкин, Н.А. Кириченко, А.О. Рубаненко // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С. 54.
114. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции. Лекция [Текст] / С.А.Поленов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - №1(25). - С. 5-19.
115. Поливода, С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно–сосудистой системы [Текст] / С.Н. Поливода, А.А. Черепок // Украинский ревматологический журнал. - 2000. - № 1. - С. 13-17.
116. Поликлиническая терапия: учебник [Текст] / под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 688 с.
117. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Текст] / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - Т. 64. - № 4. - С. 7-11.
118. Прибылов, С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С.А. Прибылов // Кардиология. - 2006. - Т. 46, № 9. - С. 36-40.
119. Реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи при дистантномхолодовом воздействии и уровень эндотелина-1 при хронической болезни почек [Текст] / Н.Н. Петрищев, В.В. Ачкасова, М.М. Мнускина [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - №4(40). - С. 59-64.
120. Ребров, А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической сердечной недостаточностью и ее изменения на фоне терапии различными beta-адреноблокаторами [Текст] / А.П. Ребров, В.Ф. Киричук, С.И. Россошанская// Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2004. - №4(12). - С. 11-16.
121. Реологические свойства крови и эндотелиальная дисфункция при моделировании ишемии/реперфузии [Текст] / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, В.Т.

Долгих [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 2. - С. 59-60.

122. Рипп, Т.М. Связь изменений вазодилаторной функции эндотелия, структуры сосудов и сердца с нарушением суточного профиля артериального давления [Текст] / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский // Кардиология. - 2003. - № 1. - С. 36–39.

123. Риск лейкоцитзависимых тромбозов гиперагрегационноэритроцитарного генеза при истинной полицитемии [Текст] / Л. И. Ершова, Л.В. Ахуба, Ж. Д. Сабекия, [и др.] // Вестник гематологии. -2013. - Т IX, №4. - С. 18.

124. Ройтман, Е.В. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике [Текст] / Е.В. Ройтман, Н.Н. Фирсов, М.Г. Дементьева // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - № 3. - С. 5-12.

125. Ройтман, Е.В. Гемореология при операциях на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения [Текст]: дис. ...д-ра биол. наук: 14.00.29 / Ройтман Евгений Витальевич. - М., 2003. - 213 с.

126. Ройтман, Е.В. Клиническая гемореология [Текст] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2003. - № 3. - С. 13-27.

127. Роль микрореологических свойств эритроцитов в неньютоновском поведении цельной крови [Текст] / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, А.А. Маймистова [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 2010. - Т. 14. - № 4(50). - С. 96-104.

128. Россошанская, С.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической сердечной недостаточностью и ее изменения на фоне терапии различными β -адреноблокаторами [Текст] / С.И. Россошанская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2004. - Т. 3, № 4. - С. 11-16.

129. Руководство по гематологии [Текст] / под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2005. - 416 с.

130. Рыбас А.В. Истинная полицитемия [Текст] // Вестник молодого ученого. - 2016. - №3. - С. 19-25.

131. Рыков, В.А. Истинная полицитемия, осложненная инфарктом миокарда [Текст] / В.А. Рыков, О.Н. Летунова // Архив патологии. - 1995. - №3. - С. 73-74.
132. Селезнев, С.А. Основные исторические этапы научной разработки проблемы микроциркуляции [Текст] / С.А. Селезнев, Н.Н. Петрищев // Патофизиология микроциркуляции и гемостаза / под ред. проф. Н.Н. Петрищева. - СПб., 1998. - С. 16-20.
133. Сигидова, Л. В. Состояние системы гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и коррекция выявленных нарушений [Текст] / Л.В. Сигидова, С.П. Сеницын // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - №3(35). - С. 54-60.
134. Сиротин, Б.З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. - Хабаровск, 2008. - 150 с.
135. Слатова, Л.Н. Оценка показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и различной степенью поражения коронарного русла [Текст] / Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин, Е.Я. Бойцова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. - 2015. - Т.17. - №2-2. - С. 376-380.
136. Собственный опыт наблюдения и лечения больных истинной полицитемией [Текст] / Д.И. Шихбабаева, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич[и др.] // Вестник гематологии. - 2015. - Т.ХІ, №4. - С. 13-20.
137. Современные методы оценки реологических свойств крови [Текст] / под ред. Н.Н. Фирсова // М., РГМУ. - 2009. - 28 с.
138. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии [Текст] / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, Д.И. Шихбабаева // Вестник гематологии. - 2015. - Т. 11, №1. С. 4-46.
139. Соколов, Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца [Текст] / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. - 2013. - Т. 53, № 3. - С. 25-30.

140. Соколова, И.А. Агрегация эритроцитов [Текст] / И.А. Соколова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - №4(36). - С. 4-26.
141. Сравнительный анализ реологических свойств крови у пациентов с острым и хроническим миелолейкозом [Текст] / Е.В. Ройтман, И.М. Колесникова, В.В. Птушкин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - №3(67). - С. 360-361.
142. Сравнительная оценка вазодилатирующей функции эндотелия при патологиях различного генеза [Текст] / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, Е.В. Петрова [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - №4(40). - С. 87-90.
143. Степанова, Т.Ю. Особенности микроциркуляторного русла у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Т.Ю. Степанова // Тезисы науч.-практич. конф. «Кровь и старение». - Самара. - 2001. - С. 47.
144. Степанова, Т.Ю. Влияние геомагнитных возмущений на агрегационную функцию тромбоцитов у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС [Текст] / Т.Ю. Степанова, А.В. Николаева, Д.П. Курмаев // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии / сборник научных трудов под ред. Г.П. Котельникова, Н.О. Захаровой. - 2015. - С. 330-335.
145. Степень зависимости периферического кровотока от изменений микрореологических свойств крови [Текст] / Н.Н. Фирсов, Н.В. Климова, Т.В. Коротаева [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - №4(36). - С. 58-62.
146. Степченко, М. А. Эндотелиальная дисфункция и провоспалительные цитокины у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией [Текст] / М. А. Степченко // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2007. - №3 (56). - С. 65-68.
147. Сторожаков, Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста [Текст] / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Клиническая геронтология. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 23-28.

148. Танащян, М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии [Текст] / М.М. Танащян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2007. - № 2. - С. 29-33.
149. Танащян М.М. Гемореология и гемостаз при цереброваскулярных заболеваниях [Текст] / М.М. Танащян // *Тромбоз, гемостаз и реология*. - 2016. - №3(67). - С. 417-418.
150. Тихомирова, И. А. Влияние вазодилататоров на микрореологические свойства эритроцитов в норме и при хронической сердечной недостаточности [Текст] / И. А. Тихомирова, А. О. Осяжкова // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. - 2012. - №4(44). - С.71-77.
151. Тренева, Е.В. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией [Текст] / Е.В. Тренева, Н.О. Захарова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. - 2016. - Т.67. - № 3. - С. 423-424.
152. Тюкина, Ю.В. Частота сосудистых осложнений при истинной полицитемии [Текст] / Ю.В. Тюкина, Т.И. Лодыгина // *Бюллетень северного государственного медицинского университета*. - 2011. - №1 (26). - С.141-142.
153. Усынин, В.В. Изменения реологических свойств крови при ее диссеминированном внутрисосудистом свертывании [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.29 / Усынин Владимир Валерьевич. - Барнаул, 2000. - 17 с.
154. Федорович, А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А.А. Федорович // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. - 2010. - №1(33). - С. 49-60.
155. Федорович, А.А. Функциональное состояние артериолярных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью [Текст] / А.А. Федорович, Ш.Б. Гориева, А.Н. Рогоза, Н.М.Чихладзе // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. - 2014. - №3(51). - С.45-60.

156. Физиологические функции сосудистого эндотелия [Текст] / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11. - С. 611-617.
157. Фирсов, Н.Н. Реологические свойства крови и здоровье [Текст] / Н.Н. Фирсов // Вестник секции физики РАЕН. - 2000. - № 6. - С. 66 - 78.
158. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий [Текст] / П.А. Лебедев, Л.И. Калакутский, С.П. Власова, А.П. Горлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2004. - №1(9). - С. 31-36.
159. Фудашкин, А.А. Эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом [Текст] / А.А.Фудашкин // Вестник КРСУ. - 2015. - Т.15, №4. - С. 173-175.
160. Халепо, О.В. Оценка состояния системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных при различных вариантах ИБС методом функциональных нагрузочных проб [Текст] / О.В. Халепо, О.В. Молотков, С.Л. Ешкина // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №3(23). - С.43-46.
161. Черепок, А.А. Клинико-прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью [Текст] / А.А. Черепок // Украинский медицинский альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С. 177-180.
162. Черногубова, Е.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии [Текст] / Е.А. Черногубова, З.И. Микашинович // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки. - 2011. - № 2. - С. 120-122.
163. Шабанов, В. А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью [Текст] / В. А. Шабанов, Е. В. Терёхина, В. А. Костров // Терапевтический архив. - 2001. - № 10. - С. 70-73.
164. Шилов, А.М. Артериальная гипертензия и реологические свойства крови [Текст] / А.М. Шилов, М.В. Мельник. - М.:«БАРС», 2005. - 48 с.

165. Шляхто, Е.В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.В. Шляхто, О.М. Моисеева, Е.А. Лясникова // Кардиология. - 2004. - № 4. - С. 20-23.
166. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него [Текст] / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. - №1(41). - С. 15-20.
167. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени [Текст] / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин [и др.] // Пульмонология. - 2009. - № 3. - С. 47-54.
168. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Т.А. Дронова, Н.В. Юдина, В.Г. Козицкая [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2012. - № 1. - С. 82-88.
169. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции [Текст] / Л.А. Лапшина, В.И. Молодан, О.С. Шевченко, В.Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. - 2001. - Т. 3, № 4. - С. 39-42.
170. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте [Текст] / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Сытникова [и др.] // Кардиология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 26-29.
171. Эндотелиальная дисфункция у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабин, К.Н. Конторщикова [и др.] // Клиническая медицина. - 2009. - № 8. - С. 41-43.
172. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме [Текст] / К.М. Джиджихия, В.К. Синявцева, З.М. Джиджихия [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. - 2013. - №11. - С. 261-262.

173. Эндотелий как орган-мишень. Как лечить измененный эндотелий? Что мы знаем в начале XXI века? [Текст] / Г.Е. Гендлин, О.А. Тренина, Г.И. Строжаков // Сердце. - 2011. - Т. 10, № 1(57). - С. 32-37.
174. Эндотелий -структурная основа системы кровообращения: история проблемы [Текст] / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев [и др.] // Вестник Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2011. - Т. 6, № 2. - С. 9-15.
175. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome [Text] / U. Budde, G. Schaefer, N. Mueller [et al.] // Blood. - 1984. - Vol.64. - P. 981-985.
176. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome [Text] / B.J.Druker, C.L. Sawyers, H. Kantarjian[et al.] // N Engl J Med. - 2001. - Vol. 344(14). - P. 1038-1042.
177. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts [Text] / E.C. Oelsner, T.D. Pottinger, K.M. Burkart [et al.] // Biomarkers. - 2013. - № 18(3). - P. 196-203.
178. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation [Text] / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M.T. Groenen [et al.] // Eur. Respir. J. - 2013. - Dec. 5. - P. 5-11.
179. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients [Text] / S.S. Ulasli, F.O. Eyuboglu, H. Verdi [et al.] // Mol. Biol. Rep. - 2013. - № 40(10). - P. 5625-5633.
180. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis [Text] / C.E. Clark, R.S. Taylor, A.C. Shore [et al.] // Lancet. - 2012. - Vol. 379(9819). - P. 905-916.
181. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice [Text] / S. Bonthu, D. Heistad, D. Chappel [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 1997. - Vol. 17. - P. 2333-2340.

182. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera [Text] / C. James, V. Ugo, JP. Le Couedic[et al.] // Nature. - 2005. - Vol.434 (7037). - P. 1144-1148.
183. Basic fibroblast growth factor as a potential stent coating material inducing endothelial cell proliferation [Text] / N. Kitamura, T. Hasebe, T. Matsumoto [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. - 2014. - Vol. 21(5). - P. 477-485.
184. Baskurt, O. K. Blood rheology and hemodynamics / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // Semin. Thromb. Hemost. - 2003. - Vol. 29. - N 5. - P. 435-450.
185. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity [Text] / J. Martini, B. Carpentier, A. Chavez Negrete [et al.] // Clin. Hemorheol. and Microcirc. - 2006. - Vol. 35. - N 1-2. - P. 51-57.
186. Brock, T.A. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells [Text] / T.A. Brock, H.F. Dvorak, D.R. Senger // Am. J. Pathol. - 1992. - Vol. 138. - P. 213-221.
187. Cabrales, M. Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during extreme anemic conditions [Text] / M. Cabrales, A.G. Tsai // Am. J. Physiol. - 2006. - Vol. 291. - P. 2445-2452.
188. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [Text] / H. Cai, D.G. Harrison // Circ. Res. - 2000. - Vol. 87. - P. 840-844.
189. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera [Text] / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 368. - № 1. - P. 22-33.
190. Chantler, P.D. Arterial Function in Cardio-Metabolic Diseases: From the Microcirculation to the Large Conduits [Text] / P.D. Chantler, J.C. Frisbee // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2014. - Vol.57, № 5. - P. 489-496.
191. Chien, S. Determinants of blood viscosity and red cell deformability [Text] / S. Chien // Scand. J. Clin. and Lab. Invest. - 1981. - Vol. 41. - № 156. - P. 7-12.
192. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD [Text] / J.P. de Torres, V. Pinto-Plata, C. Casanova [et al.] // Chest. - 2008. - № 133(6). - P. 1336-1343.

193. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [Text] / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. - 2004. - № 109. - P. 27.
194. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. - Vol. 115. - P. 1285-1295.
195. De Caterina, R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease [Text] / R. De Caterina // *Current Opinion in Lipidology*. - 2000. - Vol.11. - № 1. - P. 9-23.
196. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) [Text] / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // *Blood*. - 2012. - Vol.120. - P. 5128-5133.
197. Dimmeler, F. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression [Text] / F. Dimmeler, A.M. Zeiher // *Circulat. Res.* - 2000. - Vol. 87. - P. 434-444.
198. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients [Text] / R. Polosa, M. Malerba, R.R. Cacciola [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* - 2013. - Vol. 8(7). - P. 567-574.
199. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema [Text] / Y. Kasahara, R.M. Tuder, C.D. Cool [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163. - P. 737-744.
200. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease [Text] / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis[et al.] // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32. - P. 5314-5321.
201. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD [Text] / V.I. Peinado, J.A. Barbera, J. Ramirez [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 1998. - № 18. - P. 908-913.
202. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease [Text] / Th. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn[et al.] // *Circulation*. - 2001. - Vol.104. - P. 2673-2678.

203. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction [Text] / T.M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben [et al.] // *Cardiol. Rev.* - 2013. - Vol. 21(5). - P. 249-256.
204. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells [Text] / H. Zhang, Y. Li, Y. Zeng [et al.] // *Pharmacology.* - 2013. - № 91(5/6). - P. 297-304.
205. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Santos, V.I. Peinado, J. Ramirez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2003. - № 167. - P. 1250-1256.
206. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension [Text] / Pierluigi Carratu, Cristina Scoditti, Mauro Maniscalco [et al.] // *BMC.* - 2008. - №8. - P. 20-22.
207. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD [Text] / M. Melgosa, V.I. Peinado, S. Santos [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2003. - № 22. - P. 200-212.
208. Finazzi, G. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia [Text] / G. Finazzi, T. Barbui // *Leukemia.* - 2008. - Vol. 22. - P. 1494-1502.
209. Forstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function [Text] / U. Forstermann, W.C. Sessa // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 829-837.
210. Fridenberg, W.R. Relationship of thrombohemorrhagic complications to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative disorders [Text] / W.R. Fridenberg, R.C. Roberts, D.E. David // *Am. J. Hematol.* - 1992. - Vol. 40, №4. - P. 283-289.
211. Gerhold, K. Nailfoldcapillaroscopy in juvenile rheumatic diseases: known measures, patterns and indications [Text] / K. Gerhold, M.O. Becker // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2014. - Vol. 32. - P.183-188.

212. Gologanu, D. Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. Gologanu, C. Stanescu, M.A. Bogdan // Rom. J. Intern. Med. - 2012. - Vol. 50(4). - P. 259-268.
213. Gori, T. Viscosity, platelet activation, and hematocrit: progress in understanding their relationship with clinical and subclinical vascular disease [Text] / T. Gori // Clin. Hemorheol. Microcirc. - 2011. - Vol. 49. - P. 37-42.
214. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study [Text] / S.K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njolstad [et al.] // Haematologica. - 2010. - Vol. 95. - P. 270-275.
215. Hemorheological alterations in hypertensive patients [Text] / P. Foresto, M. D Frigo, F. Filippini[et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. - 2006. - Vol. 35. - N 1-2. - P. 135-138.
216. Hemorheologic disturbances is venous thromboembolism risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia (pilot study) [Text] / I. Kolesnikova, E. Roitman, S. Roumyantsev[et al.] // Thromb. Res. - 2014. - Vol. 133 (Suppl 3). - P.104.
217. Hills, J. Elevated soluble P selection levels are associated with an increased risk of adverse events in patients with presumed myocardial ischaemia [Text] / J. Hills, C. Jarrigino, P. Jaggart // Am. Heart. J. - 2002. - Vol. 143. - P. 235 -241.
218. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association in clinical outcomes in COPD [Text] / V. Pinto-Plata, C. Casanova, Juan P de Torres [et al.] // Respiratory Research. - 2012. - № 13(71). - P. 1-8.
219. Jaddei, S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications [Text] / S. Jaddei, A. Salvetti // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 1671-1674.
220. Jain, A. Endothelin-1-induced endoplasmic reticulum stress in disease [Text] / A. Jain // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2013. - Vol. 346(2). - P. 163-172.
221. Khare, A. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction [Text] / A. Khare, S. Shetty, K. Ghosh // Atherosclerosis. - 2005. - Vol.18. - P. 375-380.
222. Kinlay, S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinlay, P. Libby, P. Ganz // Curr. Opin. Lipidol. - 2001. - Vol.12. - P. 383-389.

223. Kwaan, H. C. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities [Text] / H. C. Kwaan, J. Wang // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2003. - Vol. 29, № 5. - P. 451-458.
224. Laser Doppler imaging for assessment of microcirculation in juvenile systemic sclerosis [Text] / D.G. Piotto, M.J. Correa, V.B. Miotto[et al.] // *Rheumatology*. - 2014. - Vol.53. - № 1. - P.72-75.
225. Lambova, S.N. Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases [Text] / S.N. Lambova, W. Hermann, U. Müller-Ladner // *Rheumatology International* December. - 2012. - Vol. 32. - № 12. - P.3729-3735.
226. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera [Text] / R. Landoli, L. Di Gennaro, T. Barbui[et al.] // *Blood*. - 2007. - Vol. 109, № 6. - P. 2446-2452.
227. Levin, E.R. Endothelins [Text] / E.R. Levin // *New Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 10. - № 6. - P. 356-363.
228. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis [Text] / P. Libby // *Nature*. - 2002. - Vol. 420. - № 6917. - P. 868-874.
229. Lo Presti, R. Erythrocyte deformability evaluated by laser diffractometry in polycythemia vera [Text] / R.Lo Presti, C.Caracciolo, M.Montana [et al.] // *ClinHemorheolMicrocirc.* – 2012. - Vol. 50(3). - P.189-192.
230. Man, S.F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators [Text] / S.F. Man, S. Van Eeden, D.D. Sin // *Can. J. Cardiol.* - 2012. - № 28(6). - P. 653-661.
231. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction [Text] / M. El Assar, J. Angulo, S. Vallejo [et al.] // *Front Physiol.* - 2012. - Vol. 3. - P. 132.
232. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies [Text] / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Viridis[et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. - Vol.9. - P. 2385–2402.

233. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations [Text] / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // *Blood*. - 2011. - Vol. 117. - P. 2813-2816.
234. Microvascular benefits of increasing plasma viscosity and maintaining blood viscosity: counterintuitive experimental findings [Text] / B.Y. Salazar Vázquez, J. Martini, A. Chavez Negrete [et al.] // *Biorheology*. 2009. - Vol. 46. - N 3. - P.167-179.
235. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations and effects on outcomes [Text] / T.I. Mughal, K. Vaddi, N.J. Sarlis [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* - 2014. - Vol. 7. - P. 89-101.
236. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch [et al.] // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
237. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Clinical evidence and therapeutic implications [Text] / Y. Higashi, T. Maruhashi, K. Noma [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* - 2014. - Vol. 24(4). - P. 165-169.
238. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet [Text] / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - № 6. - P. 761-770.
239. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies [Text] / J.J. Bishop, A.S. Popel, M. Infiglietta [et al.] // *Biorheology*. - 2001. - Vol. 38, № 2-3. - P. 263-274.
240. Pearson, T.C. Rheology of the absolute polycythaemias [Text] / T.C. Pearson // *BaillieresClin. Haematol.* - 1987. - Vol. 1, № 3. - P. 637-664.
241. Pearson, T.C. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera [Text] / T.C. Pearson // *Semin. Tromb. Hemost.* - 1997. - Vol. 23. - №5. - P. 433-439.
242. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure [Text] / T. Kinugawa, M. Kato, K. Ogino [et al.] // *J. Card. Fail.* - 2003. - № 9(4). - P. 318-324.

243. Platelet PECAM-1 inhibits thrombus formation in vivo [Text] / F. Shahrokh, P. Sonali, L. Gross Peter [et al.] / *Blood*. - 2006. - Jan 15. - N 107(2). - P. 535 - 541.
244. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia [Text] / F. Passamonti, L. Malabarba, E. Orlandi [et al.] // *Blood*. - 2003. - Vol. 88. - P. 13-18.
245. Prediction of cardiovascular events and allcause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, MF. O'Rourke [et al.] // *Eur Heart J*. - 2010. - Vol.31(15). - P. 1865-1871.
246. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes [Text] / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 524-530.
247. Renal and extra-renal involvement in sclerodermia [Text] / L. Visconti, M. Atteritano, M. Buemi [et al.] // *Ital. Nefrol*. - 2014. - Vol.31, №5. - P.324-343.
248. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project [Text] / G. Barosi, R. Mesa, G. Finazzi [et al.] // *Blood*. - 2013. - Vol. 121. - № 23. - P. 4778-4781.
249. Rezai, K.A. Rheumatoid hyperviscosity syndrome: Reversibility of microvascular abnormalities after treatment [Text] / K. A. Rezai, S. C. Patel, D. Elliott, M.A. Becker // *Am J Ophthalmol*. - 2002. - Vol.134. - P.130-132.
250. Role of endothelin in the stimulation of NAD(P)H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II [Text] / M. Laplante, R. Wu, P. Moreau [et al.] // *J. Hypertens*. - 2003. - Vol. 21, Suppl. 4. - P. 200-206.
251. Rosenkrantz, T. S. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn [Text] / T.S. Rosenkrantz // *Semin. Thromb. Hemost*. - 2003. - Vol. 29, № 5. - P. 515-527.
252. Shimokawa, H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis [Text] / H. Shimokawa // *J. Mol. Cell. Cardiol*. - 1999. - Vol. 31. - P. 23-37.
253. Slack, S.M. The effects of surface chemistry and coagulation factors on fibrinogen adsorption from plasma [Text] / S.M. Slack, J.L. Bohnert, T.A. Horbert // *Ann. NY. Acad. Sci*. - 1987. - Vol. 516. - P. 223-243.

254. Spivak, J.L. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management [Text] / J. L. Spivak // *Blood*. - 2002. - Vol. 100 (13). - P. 4272-4290.
255. Stockley, R.A. α 1-Antitrypsin Deficiency: What Has It Ever Done for Us? [Text] / R.A. Stockley // *Chest*. - 2013. - № 144(6). - P.1923-1929.
256. Stoltz, J.F. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheology profile [Text] / J.F. Stoltz, M. Donner // *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* - 1991. - Vol. 43. - P.41-49.
257. Stoltz, J.F. Outlook for clinical hemorheology[Text] / J.F. Stoltz // *J. Mal. Vasc.* - 1996. - Vol. 21. - № 1. - P.7-15.
258. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with Polycythemia Vera [Text] / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia [et al.] // *Thrombosis*. - 2011. - Vol. 79. - P. 4240.
259. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera [Text] / J.J. Michiels, Z. Berneman, W. Schroyens [et al.] // *SeminThrombHemost.* - 2006. - Vol. 32. - P.589-604.
260. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition [Text] / A. Kaoukis, S. Deftereos, K. Raisakis [et al.] // *Curr. Top Med. Chem.* - 2013. - Vol. 13(2). - P. 95-114.
261. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management [Text] / A. Tefferi // *American Journal of Hematology*. - 2012. - Vol. 87. - P. 285-293.
262. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats [Text] / F. Cosentino, S. Patton, L.V. d'Uscio[et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1998. - Vol. 191. - P. 1530-1537.
263. Tura, S. Polycythemichyperviscosity syndromes [Text] / S. Tura, C. Finelli, P. Ricci // *Ric. Clin. Lab.* - 1983. - Vol. 13 (Suppl 3). - P.105-S114.
264. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera [Text] / R. Marchioli, G. Finazzi, R. Landolfi[et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. - Vol. 23, N 10. - P. 2224-2232.

265. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure [Text] / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac[et al.] // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111. - P. 310-314.
266. Vayá, A. Hemorheological parameters as independent predictors of venous thromboembolism [Text] / A. Vayá, M. Suescun // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2013. - Vol. 53, № 1-2. - P. 131-141.
267. Venegoni, P. Polycythemia and the heart. A review [Text] / P. Venegoni, G. Cyprus // *Tex. Heart. Inst. J.* - 1994. - Vol. 21. - P. 198-201.
268. Wasserman L.K. The treatment of the polycythemia [Text] / L.K. Wasserman // *Vera. Sem. Hematol.* - 1976. - Vol.3 (№1). - P.57-78.
269. Woodfin, A. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology [Text] / A. Woodfin, M.B. Voisin, S. Nourshargh // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* - 2007. - №27(12). - P.2514-2523.
270. Zhao, R. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera[Text] / R. Zhao, S. Xing, Z. Li [et al.] // *J Biol Chem.* - 2005. - Vol. 280(24). - P. 22788-22792.