

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.155.191-021.3

Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции

И. Л. Давыдкин¹, Н. С. Козлова¹,
И. А. Золотовская^{1,2}, Е. В. Ройтман³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9», Самара, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава
России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: zolotovskay@list.ru

*Статья поступила в редакцию
06.07.16 и принята к печати 19.09.16.*

Резюме

Несмотря на достигнутые успехи в изучении артериальной гипертензии (АГ), она остается одним из важнейших заболеваний для системы здравоохранения ввиду высокого риска развития тяжелых кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф со значительным вкладом в общий показатель смертности населения Российской Федерации. Представляет несомненный интерес изучение вклада АГ в тяжесть состояния пациентов с различными нозологиями, в том числе с заболеваниями системы крови. Так, наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП) является АГ, которая встречается примерно у 60–80 % больных и возникает на любом этапе заболевания, включая период клинико-гематологической ремиссии. **Целью исследования** явилось изучение процессов микроциркуляции (МЦ) у больных ИП в сочетании с АГ с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Материалы и методы.** Нами было обследовано 76 пациентов с ИП, из них у 49 пациентов ИП сочеталась с АГ. Микроциркуляторные нарушения оценивались с помощью метода лазерной ЛДФ. Обследование проводили по стандартной методике, включавшей три метода диагностики: ЛДФ, оптическую тканевую оксиметрию и пульсоксиметрию. Исследование уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень эндотелина-1 у обследуемых пациентов был значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля ($2,40 \pm 0,49$ и $1,52 \pm 0,50$ фмоль/мл соответственно). При этом у пациентов с ИП выявлен преимущественно спастический тип МЦ. При проведении корреляционного анализа в группе больных ИП в сочетании с АГ выявлена взаимосвязь уровня ЭТ-1 с индексом удельного потребления кислорода в ткани (I) ($r = 0,67$, $p = 0,025$). Наличие корреляции между уровнем ЭТ-1 с параметром I в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ дает нам возможность использовать показатель I как диагностический критерий наличия дисфункции эндотелия у наблюдаемых

пациентов. **Выводы.** Оценка уровня эндотелина-1 и определяемые методом ЛДФ показатели не только отражают наличие изменений в микроциркуляторном русле, обусловленных как истинной полицитемией, так и сопутствующей АГ, но и позволяют судить о характере этих изменений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, истинная полицитемия, микроциркуляция, эндотелин-1

Для цитирования: Давыдкин И. Л., Козлова Н. С., Золотовская И. А., Ройтман Е. В. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):610–619. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-610-619.

Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation

L. L. Davydkin¹, N. S. Kozlova¹,
I. A. Zolotovskaya^{1,2}, E. V. Roitman³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara City Outpatient Clinic № 9, Samara, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Irina A. Zolotovskaya,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya street, Samara,
443099 Russia.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 6 July 2016;
accepted 19 September 2016.

Abstract

Background. In oncohematology, microcirculatory disorders in patients with coexistent myeloproliferative diseases and arterial hypertension (HTN) are poorly understood. **The aim of study** was to investigate changes in microcirculation in patients with polycythemia vera (PV) and HTN by laser Doppler flowmetry. **Design and methods.** We examined 76 patients with PV, among them 49 patients had coexistent PV and HTN. Microcirculatory disorders were assessed by laser Doppler flowmetry. The survey was carried out by a standard procedure, which included three methods: laser Doppler flowmetry, optical tissue oximetry and pulse oximetry. The level of endothelin-1 (ET-1) was determined by enzyme immunoassay. **Results.** ET-1 level was higher ($p < 0,05$) in PV + HTN patients than in the control group ($2,40 \pm 0,49$ and $1,52 \pm 0,50$ fmol/ml, respectively). The spastic type of microcirculation was found in PV patients. Correlation analysis demonstrated relationship of ET-1 level with the parameter I in patients with PV and HTN ($r = 0,67$, $p = 0,025$). The correlation between endothelin-1 and the parameter I in patients with PV and HTN evidences that the indicator I is a diagnostic criterion of endothelial dysfunction in PV. **Conclusions.** ET-1 level and parameters of laser Doppler flowmetry reflect the PV-related change in the microvasculature, as well as concomitant HTN. Moreover, it also provides insights into the mechanism of these changes.

Key words: arterial hypertension, polycythemia vera, microcirculation, endothelin-1

For citation: Davydkin IL, Kozlova NS, Zolotovskaya IA, Roitman EV. Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):610–619. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-610-619.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в изучении артериальной гипертензии (АГ), это заболевание остается одним из важнейших для системы здравоохранения ввиду высокого риска развития тяжелых кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф со значительным вкладом в общий показатель смертности населения Российской Федерации. По данным ряда крупных исследований у пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–5 раз [1, 2]. Остается актуальным изучение вклада АГ в тяжесть состояния пациентов с различными нозологиями, в том числе с заболеваниями системы крови. Так, наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП) является АГ, которая встречается примерно в 60–80% случаев и возникает на любом этапе заболевания, включая период клинико-гематологической ремиссии [3, 4].

ИП — хроническое прогрессирующее миелопролиферативное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Изменения гемопоэза при ИП приводят в итоге к гиперволемии, повышению вязкости крови, нарушениям микроциркуляции (МЦ). Данное заболевание относится к редким (орфанным). В России показатель заболеваемости составляет от 0,6 до 1,7 на 100000 населения в год. Заболевание чаще встречается среди мужчин, чем женщин (соотношение 1,2:1 соответственно). Средний возраст больных — 60 лет, однако в молодом возрасте заболевание протекает тяжелее [7, 8]. Заболевание может длиться много лет, в течение которых больные могут сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность [6, 7]. Безусловно, самым важным достижением в понимании патогенетических механизмов ИП стало открытие в 2005 году мутации JAK-2V617F [9, 10, 11]. ИП, являясь заболеванием системы крови, вполне может рассматриваться и как сердечно-сосудистая патология ввиду частоты развития у данных пациентов различных тромботических осложнений [12]. Особенностью является то, что нарушение реологических свойств крови, увеличение объема циркулирующих эритроцитов, повышение гематокрита, вязкости крови, изменения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза при ИП способствуют раннему развитию эндотелиальной дисфункции. У значительной части пациентов ИП ассоциирована с АГ. При этом важно отметить, что АГ является важным самостоятельным фактором риска возникновения тромботических и цереброваскулярных осложнений, что ухудшает прогноз

и отягощает течение основного заболевания [13]. Многие исследователи отмечают высокую распространенность тромбогеморрагических осложнений среди больных ИП в сочетании с АГ [14, 15].

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. Все чаще в работах ряда авторов указывается не только на эпидемиологические особенности ИП и роль мутационного анализа, но делается акцент на изучение особенностей клинической картины и обсуждение новых диагностических подходов, в том числе связанных с риском развития сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [16, 17].

Безусловно, есть стандартные факторы риска развития сосудистого тромбоза у больных ИП, подтвержденные в ряде исследований. К ним относятся пожилой возраст, эпизоды тромботических осложнений в анамнезе [4, 6]. Нарушения на уровне МЦ русла у пациентов с ИП достаточно часто вызывает яркую симптоматику: эритромелалгии с болью жгучего характера, ощущением жара, гиперемия лица, верхней половины туловища и конечностей. Следует отметить, что изменения МЦ 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 [18].

Микроциркуляторная система является одной из наиболее быстро реагирующих систем организма на различные воздействия патологических факторов. Именно нарушения процессов МЦ 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 (АД), фильтрационной функции почек, сократительной способности миокарда, метаболического обеспечения мозга [19]. В настоящее время самый изученный из эндотелинов — эндотелин-1 (ЭТ-1), прогностическое значение которого подтверждено исследованиями ряда авторов при различных патологиях, в том числе заболеваниях крови [3, 5].

В онкогематологической практике проблема нарушения МЦ у больных миелопролиферативными заболеваниями на фоне АГ остается малоизученной и представляет несомненный интерес.

Целью исследования явилось изучение процессов МЦ у пациентов с ИП в сочетании с АГ с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Материалы и методы

В исследование включено 76 пациентов с ИП, проходивших обследование и лечение на базе гематологического отделения клиники ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Из них мужчин — 40 человек (53%), женщин — 36 (47%). Медиана возраста больных составила 60,5 [52, 67] лет. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 49 больных ИП в сочетании с АГ (1-я группа, ИП + АГ). Во вторую — 27 пациентов с ИП без сопутствующей АГ (2-я группа, ИП без АГ). Диагноз АГ 1–2-й степени всем пациентам был выставлен ранее по данным анализа первичной медицинской документации. Диагноз ИП (код по МКБ X D45) у всех пациентов был верифицирован согласно ВОЗ-критериям (2008):

- 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 двух больших критериев и одного малого или одного большого и любых двух малых критериев [6].

Критерии включения:

1. Пациенты с ИП, не принимающие антиагрегантные и/или антикоагулянтные препараты;
2. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадии (классификация по Стражеско–Василенко);
2. Клинически значимые формы ишемической болезни сердца;
3. Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до исследования;
4. Хроническая бронхолегочная патология;
5. Заболевания почек;
6. Сахарный диабет.

Все больные получали стандартную терапию по основному заболеванию (кровопускания, эритроцитаферез) и антигипертензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. На момент включения у всех пациентов 1-й группы показатели АД соответствовали

целевым значениям: систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. в соответствии с национальными рекомендациями по лечению и обследованию лиц с АГ.

Группа контроля представлена 26 здоровыми лицами, из них 16 (61,5%) мужчин и 10 (38,5%) женщин. Медиана возраста составила 58,1 [51,3; 69,8] года.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе проведено сравнение по изучаемым показателям группы пациентов с ИП и лиц группы контроля. На втором этапе — в группах пациентов с ИП + АГ и ИП без АГ.

Всем больным проводилось рутинное лабораторное исследование общего анализа крови (ОАК) с определением количества лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC) и их характеристик (MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе), тромбоцитов (PLT), уровня гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT) на геманализаторе Sysmex KX-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария). Для исследования уровня ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа был использован иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE) для количественного определения эндотелина (1–21) человека в сыворотке крови. Диапазон измерения: 0,02–10 фмоль/мл.

Изучение МЦ проводили с помощью метода ЛДФ на анализаторе лазерной МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Анализатор лазерной МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП»). Анализатор ЛАКК-ОП предназначен для диагностики состояния МЦ крови в практическом здравоохранении. ЛАКК-ОП состоит из блока диагностики (канал ЛДФ, канал оптической тканевой оксиметрии и относительного объема эритроцитов), встроенного компьютера для регистрации и обработки диагностической информации, встроенного пульсоксиметра, световодного зонда для регистрации параметров МЦ с пальцевым фиксатором, клавиатуры, компьютерной мыши, принтера. Обследование проводили по стандартной методике, включавшей три метода диагностики: ЛДФ, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия. Принцип действия метода заключается в обнаружении изменений длины волны, отраженной от ритмически движущихся эритроцитов и других форменных элементов крови в микрососудистом русле. С помощью лазерных датчиков показатели снимались с подушечек указательных пальцев. Общее время проведения пробы составило 15 минут. 5 минут

осуществлялась регистрация исходного кровотока, 15 секунд — дыхательная проба, в течение следующих 3 минут 45 секунд — восстановление кровотока после пробы, трехминутная окклюзия, и в течение последующих 3 минут регистрировалось восстановление кровотока после окклюзии. Полученные результаты анализировались автоматически с помощью программного обеспечения LDF.

В ходе исследования определялись следующие показатели МЦ:

1. M [пф. ед.] — средняя перфузия за время обследования;
2. $K_v = \sigma/M$ 100% — коэффициент вариации, отражающий состояние МЦ;
3. $A\sigma/\sigma$, A_n/σ , A_m/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов;
4. РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе;
5. I — индекс удельного потребления кислорода в ткани;
6. S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке [20].

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета сертифицированных программ SPSS 13.0 и Stat Soft Statistica 6.1. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия — t -критерий Стьюдента. При описании признаков с распределением, отличным от нормального, указывались медиана ($V_{0,5}$), 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й

процентиль ($V_{0,75}$) соответственно. При сравнении групп использованы методы непараметрической статистики — ранговый тест Манна–Уитни для связанных групп. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Результаты

Полученные данные показывают, что медиана длительности анамнеза ИП составляла 3 [1; 5] года. В группе пациентов ИП в сочетании с АГ медиана длительности анамнеза АГ составила 3 [2; 6] года. Следует отметить, что в 20% случаев диагноз был установлен в течение предыдущего календарного года, у 17% больных стаж заболевания составил более 10 лет.

Этап I

Данные лабораторных показателей, полученные на первом этапе исследования, представлены в таблице 1. В группе лиц с ИП получено статистически значимое повышение ряда измеряемых показателей, особенно уровня гемоглобина ($p = 0,0054$) и тромбоцитов ($p = 0,0047$) по сравнению с лицами группы контроля. Обнаружено снижение следующих показателей в группе больных ИП по сравнению с группой контроля: МСН $26,47 \pm 0,63$ и $29,39 \pm 0,33$ пг ($p = 0,0028$); МСНС $29,96 \pm 0,33$ и $32,45 \pm 0,34$ г/л

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Показатель	Группа ИП (n = 76)	Группа контроля (n = 26)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$5,91 \pm 0,16^*$	$4,70 \pm 0,11$
Гемоглобин, г/л	$166,37 \pm 2,74^{**}$	$143,20 \pm 2,92$
Гематокрит, %	$49,83 \pm 0,87^*$	$42,88 \pm 0,82$
MCV, фл	$86,95 \pm 1,54$	$89,53 \pm 0,73$
МСН, пг	$26,47 \pm 0,63^*$	$29,39 \pm 0,33$
МСНС, г/л	$29,96 \pm 0,33^*$	$32,45 \pm 0,34$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$8,98 \pm 0,47^{**}$	$6,66 \pm 0,22$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$439,09 \pm 23,81^*$	$243,53 \pm 9,38$

Примечание: ИП — истинная полицитемия; MCV — средний объем эритроцита; МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе; * — $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с группой контроля; ** — $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

Показатель	ИП (n = 76)	Группа контроля (n = 26)
ЭТ-1, фмоль/мл	2,89 ± 0,49**	1,52 ± 0,50
М, пф. ед.	16,18 ± 0,51*	18,55 ± 0,71
Kv, %	7,44 ± 0,74	6,85 ± 2,46
Ан/СКО	0,53 ± 0,01	0,53 ± 0,02
Ам/СКО	0,40 ± 0,01*	0,48 ± 0,02
Аэ/СКО	0,45 ± 0,02	0,39 ± 0,02
РКК	153,45 ± 13,32	128,04 ± 32
I	24,56 ± 5,12*	30,32 ± 3,63
S _m	4,09 ± 0,44*	5,26 ± 0,37

Примечание: ИП — истинная полицитемия; ЭТ-1 — эндотелин-1; М — средняя перфузия за время обследования; Kv — коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов; РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I — индекс удельного потребления кислорода в ткани; S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; * — p < 0,01 — значимость различий по сравнению с группой контроля; ** — p < 0,001 — значимость различий по сравнению с группой контроля.

(p = 0,031). Также отмечено статистически значимое увеличение (p = 0,0024) уровня ЭТ-1 в группе пациентов с ИП (2,40 ± 0,49 фмоль/мл) в сравнении с группой контроля (1,52 ± 0,50 фмоль/мл). Результаты измерения ЭТ-1 и параметров МЦ представлены в таблице 2.

Следует отметить, что показатель М, отражающий степень снижения перфузии кровотока, был ниже в группе пациентов с ИП по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и составил 16,18 ± 0,51 и 18,55 ± 0,71 пф. ед. соответственно (p = 0,018). При анализе оценки коэффициента вариации различий в группе больных ИП по сравнению с контрольной группой не обнаружено. Мы констатировали тенденцию к увеличению показателя резерва кровотока в группе лиц с ИП (153,45 ± 13,32) в сравнении с группой контроля (128,04 ± 32). Проведенный сравнительный анализ нормированных значений амплитуд колебаний микрокровотока, связанных с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудистого тонуса, выявил тенденцию к повышению показателя Аэ/σ в группе лиц с ИП по сравнению с группой контроля. Показатель Ам/σ, отражающий миогенный компонент регуляции, у пациентов с ИП (0,40 ± 0,01) был значимо ниже (p < 0,01) по сравнению с контрольной группой (0,48 ± 0,02). Статистически значимых различий по показателю Ан/σ получено не было. В части изучения индекса удельного потребления кислорода в ткани и индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке в группе пациентов с ИП отмечено снижение по-

казателя I (p = 0,023) и S_m (p = 0,029) по сравнению с пациентами контрольной группы.

Этап II

Данные лабораторных методов, полученные на втором этапе исследования, представлены в таблице 3. При оценке изучаемых показателей ОАК в группе 1 и группе 2 значимых различий выявлено не было. Следует обратить внимание на результаты, представленные в таблице 4. Так, у пациентов с ИП + АГ отмечено существенное повышение уровня ЭТ-1 (p = 0,031) по сравнению с больными группы ИП без АГ, а также с лицами группы контроля (p = 0,00022). При этом различий между 1-й и 2-й группами пациентов получено не было. Основываясь на результатах анализа параметров МЦ, мы выявили, что показатель М ниже в группе ИП без АГ в сравнении с группой ИП + АГ (p = 0,038). Была отмечена тенденция по снижению коэффициента вариации у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой больных. Также мы констатировали тенденцию к увеличению показателя РКК в обеих группах в сравнении с группой контроля, особенно выраженную в группе пациентов ИП без АГ (167,21 ± 19,28). В группе больных АГ+ИП выявлен более низкий показатель Аэ/σ по сравнению с группой ИП без АГ (p = 0,029), а также более высокий показатель Ам/σ (p = 0,033). Статистически значимых различий по показателю Ан/σ получено не было. При изучении индекса удельного потребления кислорода в ткани и индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке было отмечено снижение

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

Показатель	ИП + АГ (n = 49)	ИП без АГ (n = 27)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,76 \pm 0,20	6,18 \pm 0,27	> 0,05
Гемоглобин, г/л	149,90 \pm 3,87	156,85 \pm 3,10	> 0,05
Гематокрит, %	49,78 \pm 1,19	49,92 \pm 1,17	> 0,05
MCV, фл	88,38 \pm 1,84	84,35 \pm 2,73	> 0,05
MCH, пг	26,50 \pm 0,73	26,41 \pm 1,20	> 0,05
MCHC, г/л	29,52 \pm 0,42	30,77 \pm 0,53	> 0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,99 \pm 0,64	8,97 \pm 0,63	> 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	374,84 \pm 28,33	465,63 \pm 41,36	> 0,05

Примечание: ИП — истинная полицитемия; АГ — артериальная гипертензия; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1

Показатель	ИП + АГ (n = 49)	ИП без АГ (n = 27)	Группа контроля (n = 26)
ЭТ-1, фмоль/мл	2,47 \pm 0,63 [†]	2,28 \pm 0,80 [†]	1,52 \pm 0,50
M, пф. ед.	18,10 \pm 0,57**	15,61 \pm 0,93	18,55 \pm 0,71
Kv, %	6,20 \pm 0,55	10,02 \pm 1,74	6,85 \pm 2,46
Ан/СКО	0,52 \pm 0,02	0,54 \pm 0,02	0,53 \pm 0,02
Ам/СКО	0,43 \pm 0,02*	0,35 \pm 0,02	0,48 \pm 0,02
Аэ/СКО	0,42 \pm 0,02**	0,50 \pm 0,04	0,39 \pm 0,02
РКК	145,94 \pm 17,76	167,21 \pm 19,28	128,04 \pm 32
I	24,87 \pm 6,40 [†]	23,97 \pm 8,68 [†]	30,32 \pm 3,63
S _m	3,75 \pm 0,48 [†]	4,65 \pm 0,89	5,26 \pm 0,37

Примечание: ИП — истинная полицитемия; АГ — артериальная гипертензия; ЭТ-1 — эндотелин-1; M — средняя перфузия за время обследования; Kv — коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов; РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I — индекс удельного потребления кислорода в ткани; S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; * — p < 0,05 — значимость различий по сравнению со 2-й группой; ** — p < 0,01 — значимость различий по сравнению со 2-й группой; † — p < 0,05 — значимость различий по сравнению с группой контроля.

индекса S_m у больных из 1-й группы наблюдения (3,75 \pm 0,48) по сравнению с группой контроля (5,26 \pm 0,37, p < 0,01) и снижение индекса удельного потребления кислорода в ткани у пациентов обеих групп наблюдения по сравнению с группой контроля (30,32 \pm 3,63, p < 0,01).

При проведении корреляционного анализа в группе ИП + АГ была выявлена значимая корреляция уровня ЭТ-1 с параметром I (r = 0,67, p = 0,025).

Обсуждение

Выявленные нами клинико-anamnestические особенности группы наблюдаемых пациентов с ИП, в том числе в сочетании с АГ, подтвердили встречающиеся в литературе данные о том, что обсуждаемое заболевание чаще выявляется у лиц

старшего возраста, преимущественно у мужчин. Частота сочетания ИП с АГ по нашим данным составила 64%, что также согласуется с данными литературы [4, 6, 8].

Результаты лабораторных показателей у пациентов с ИП отражают особенности проявления самого заболевания, в основе которого лежит гиперпролиферация эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Следует отметить, что согласно результатам рандомизированного клинического исследования СУТО-PV (2013) уровень гематокрита 45–50% повышает в 4 раза вероятность развития у пациентов с ИП смертельного исхода от сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с уровнем гематокрита менее 45% [21]. Таким образом, мы не могли в своем исследовании пренебречь

данными рутинного метода — ОАК. Мы видим, что у наших пациентов с ИП гематокрит составил $49,83 \pm 0,87\%$, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Данный показатель является диагностически значимым при ИП. Отсутствие статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах наблюдения говорит о том, что наличие АГ ожидаемо не влияет на изменение показателей ОАК.

Изучение особенностей процессов МЦ и дисфункции эндотелия у больных ИП в сочетании с АГ представляет несомненный интерес. Доказано, что оценка содержания ЭТ-1 в плазме крови может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, ассоциированной с ИП [22]. Особенности изменений уровня ЭТ-1, выявленные в ходе нашего исследования, подтверждают значимость данного показателя в характеристике наличия МЦ нарушений и дисфункции сосудистого эндотелия как у всех больных ИП, так и в группе больных ИП в сочетании с АГ.

Проведенный анализ показателей МЦ, полученных с помощью метода ЛДФ, позволяет нам определить тип нарушений у наблюдаемых больных. В ряде исследований описано, что при АГ чаще встречается спастический тип МЦ, который характеризуется уменьшением среднего арифметического значения перфузии и увеличением показателя резерва кровотока [3, 19]. У наблюдаемых нами пациентов из 1-й группы не отмечалось статистически значимого снижения по сравнению с контрольной группой показателя М, что, на первый взгляд, не укладывается в характеристику спастического типа. Данная особенность в сочетании с увеличением показателя резерва кровотока и нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, указывает на усиление притока крови в микроциркуляторное русло у больных ИП + АГ в результате повышения скорости кровотока в примыкающих артериях. Наличие дополнительного параметра — снижения коэффициента вариации — подтверждает именно спастический тип у больных ИП в сочетании с АГ. Данная особенность не прослеживалась у пациентов с ИП без АГ, что дает нам основание полагать, что изменения в 1-й группе обусловлены наличием у пациентов сопутствующей АГ.

Выявленные изменения МЦ обусловлены следующими факторами: спазмом приносящих артериол, увеличением вязкости крови, а также особенностями, связанными с наличием у больных АГ. По данным ряда исследований доказано, что у больных АГ повышение сосудистого сопро-

тивления является ключевым звеном нарушений МЦ [3]. В ходе анализа механизмов регуляции микрососудов было определено значимое снижение показателя миогенной регуляции в общей группе больных ИП по сравнению с контрольной группой. Данный факт свидетельствует об уменьшении числа открытых прекапиллярных сфинктеров, а, следовательно, и нормально функционирующих капилляров. Особенностью является повышение Am/σ в группе больных ИП + АГ относительно группы ИП без АГ. Возможно, это связано с отмеченным ранее повышением скорости кровотока в примыкающих артериях [20]. Усиление эндотелиального компонента регуляции в группе больных ИП без АГ говорит об увеличении притока крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и артериолы, то есть о включении компенсаторных механизмов в ответ на изменения, вызванные самим заболеванием. Существенное понижение данного показателя в группе ИП + АГ, по сравнению с группой больных без АГ, отражает менее выраженные компенсаторные механизмы у пациентов с сопутствующей АГ.

При рассмотрении индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке было отмечено его снижение у пациентов с ИП и в 1-й, и во 2-й группах наблюдения по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об увеличении потребления кислорода в микроциркуляторном русле, обусловленном патогенетическими механизмами при ИП и не зависящем от наличия АГ.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани, по данным литературы, коррелирует с показателем Am/δ , и при функциональных расстройствах или при компенсации индекс I и показатель Am/δ изменяются в одном направлении (оба повышаются или снижаются). При значительных расстройствах МЦ указанная связь этих параметров может ослабевать или не наблюдаться вовсе [20]. В нашем исследовании отмечается снижение обоих показателей как в общей группе больных ИП, так и в 1-й и 2-й группах наблюдения относительно группы контроля, что указывает на работу компенсаторных механизмов в микроциркуляторном русле. Однако нами прослежена следующая особенность: у больных ИП+АГ выявлено статистически значимое увеличение показателя Am/δ по сравнению с таковым показателем в группе ИП без АГ при статистически не различимых показателях I в данных группах. Это свидетельствует о более значительных расстройствах МЦ в группе больных ИП в сочетании с АГ.

Наличие взаимосвязи уровня ЭТ-1 с параметром I в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ дает нам возможность использовать показатель I как диагностический критерий наличия дисфункции эндотелия у наблюдаемых пациентов. Простой неинвазивный метод ЛДФ может использоваться вместо дорогостоящего анализа для определения уровня ЭТ-1.

Следует отметить, что в настоящее время отмечается высокий уровень смертности от гематологических злокачественных новообразований, в том числе по причине возникновения у таких пациентов сердечно-сосудистых осложнений [23]. Это обуславливает высокую значимость и приоритетность будущих исследований в этом направлении.

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведен не был. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо проследить вклад АГ в изменения МЦ у пациентов с ИП и развитие сердечно-сосудистых осложнений у наблюдаемых больных. Возможно, дальнейшие наблюдения за большей когортой больных позволят разработать доступные для реальной клинической практики инструменты прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИП в сочетании с АГ.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования отмечено изменение параметров МЦ, как в группе больных ИП в целом, так и среди пациентов с АГ в сравнении с группой контроля. Оценка уровня ЭТ-1 и определяемые методом ЛДФ показатели не только отражают наличие изменений в микроциркуляторном русле, обусловленных как ИП, так и сопутствующей АГ, но и позволяют судить о характере этих изменений. Данные показатели могут служить дополнительными дифференциально-диагностическими критериями при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИП в сочетании с АГ, а также для подбора и оценки эффективности лечения, что обеспечит не только улучшение прогноза заболевания и своевременную профилактику сердечно-сосудистых событий, но и существенно повысит качество жизни данной категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

Исследование не имело спонсорской поддержки. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью. / There was no financial support of the study that could affect the conflict of interests. All the authors took part in study, as well as in preparing paper design, and writing. Final version was approved by all the authors. The authors are responsible for the final version of the manuscript. None of the authors had any fees for the manuscript writing.

Список литературы / References

1. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905–916.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865–1871.
3. Давыдкин И. Л., Бакшеев М. Г., Кириченко Н. А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;16(5,4):1269–1272. [Davydkin IL, Baksheev MG, Kirichenko NA. Clinical and diagnostic value of microcirculation in patients with hypertensive crisis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014;16(5,4):1269–1272. In Russian].
4. Руководство по гематологии. Т. 3 / под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003; 416 с. [Leadership in hematology. Vol. 3. Ed. by A. I. Vorobyov. Moscow: Nyudiamed, 2003; 416 p. In Russian].
5. Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Степанова Т. Ю., Гриценко Т. А., Кривова С. П. и др. *Болезни крови в амбулаторной практике: Руководство, 2-е изд., испр. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 184 с. [Davydkin IL, Kurtov IV, Khairetdinov RK, Stepanova TYu, Gritsenko TA, Krivova SP et al. *Blood diseases in ambulatory practice: Manual, 2nd ed. and ext.* Moscow: GEOTAR Media, 2014. 184 p. In Russian].
6. *Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с. [Hematology: national leadership. Ed. OA Rukavitsin. Moscow: GEOTAR Media, 2015. 776 p. In Russian].
7. *Поликлиническая терапия: учебник / под ред. И. Л. Давыдкина, Ю. В. Щукина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 688 с. [Outpatient Therapy: A Textbook. Ed. by IL Davydkin, YV Shchukin. Moscow: GEOTAR Media, 2013; 688 p. In Russian].
8. Воробьев А. И., Аль-Ради Л. С., Андреева Н. Е. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А. И. Воробьева.* М.: Литтерра, 2009. 688 с. [Vorobyov AI, Al-Radi LS, Andreeva NE. *Rational pharmacotherapy and other diseases of the blood system: guidelines for clinicians. Under the general editorship AI Vorobyov.* Moscow: Litterra, 2009. 688 p. In Russian].
9. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM et al. 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. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-1042.
10. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature.* 2005;434 (7037): 1144–1148.
11. Zhao R, Xing S, Li Z, Li Q, Krantz SB, Zhao ZJ. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem.* 2005;280(24):22788–22792.
12. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001; 576 с. [Clinical oncohematology: A Guide for Physicians. Ed. MA Volkova. Moscow: Medicine, 2001; 576 p. In Russian].
13. Козлова Н. С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья.* 2014;1–2:50–52. [Kozlova NS. Current state of endothelial dysfunction in patients with polycythemia vera (literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya = Bulletin of PhD students of Povolzhie.* 2014;1–2:50–52. In Russian].
14. Landoli R, Gennaro LD, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(6):2446–2452.
15. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100 (13):4272–4290.
16. Kolesnikova I, Roitman E, Roumyantsev S, Davydkin IL, Kozlova NS, Limareva LV et al. Hemorheologic disturbances is venous thromboembolism risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia (pilot study). *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 3):104.
17. Vayá A, Suescun M. Hemorheological parameters as independent predictors of venous thromboembolism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1–2):131–141.
18. Давыдкин И. Л., Кондурцев В. А., Степанова Т. Ю., Бобылев С. А. Основы клинической гемостазиологии: монография. Самара: ОФОРТ, 2009. 436 с. [Davydkin IL, Kondurtsev VA, Stepanova TY, Bobylev SA. *Fundamentals of Clinical Hemostasis: a monograph.* Samara: OFORT, 2009. 436 p. In Russian].
19. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32 (Suppl 2):5314–5321.
20. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с. [Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Guidelines for doctors. Ed. by AI Krupatkin, VV Sidorov. Moscow: Medicine, 2005. 256 p. In Russian].
21. Давыдкин И. Л., Бакшеев М. Г., Кириченко Н. А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014;16(5,4):1269–1272. [Davydkin IL, Baksheev MG, Kirichenko NA. Clinical and diagnostic value of microcirculation in patients with hypertensive crisis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2014;16(5,4):1269–1272. In Russian].
22. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1): 22–33.
23. Степченко М. А. Показатели эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией. *Вестн. новых мед. технологий.* 2007;14(3):88–90. [Stepchenko MA. Indicators of endothelial function in patients with arterial hypertension associated with polycythemia vera. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Technologii = Bulletin of the Novel Medical Technologies.* 2007;14(3):88–90. In Russian].
24. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23 (10):2224–2232.

Информация об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, директор Научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области;

Козлова Наталья Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России;

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ, заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9»;

Ройтман Евгений Витальевич — доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Author information

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Director, Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Therapy, Samara State Medical University;

Natalia S. Kozlova, MD, Assistant, Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University;

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy with a Course of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Samara City Outpatient Clinic № 9;

Evgenij V. Roitman, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University.