

НАУМОВА КСЕНИЯ ВИКТОРОВНА

**НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2019

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, заведующая кафедрой;

Кароли Нина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Алексей Михайлович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания в общей популяции являются основной причиной смерти как у женщин, так и у мужчин [Benjamin E.J. et al., 2017]. Ежегодно от сердечно-сосудистой патологии умирают 17,3 млн человек, что составляет 31,5% от всех смертей на планете [Naghavi M. et al., 2015].

Научный прогресс привел к значительному увеличению показателей выживаемости онкологических пациентов за последние десятилетия. Однако развитие долгосрочных побочных эффектов при терапии рака требуют тщательного рассмотрения. В частности, сердечно-сосудистые нежелательные явления, развившиеся после лечения онкологического заболевания обуславливают снижение качества жизни и увеличение смертности [Schlitt A. et al., 2014]. Пациенты с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний наиболее подвержены связанным с химиотерапией сердечно-сосудистым осложнениям и усугублению ранее имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний [Kravchenko J. et al., 2015]. Помимо влияния химиотерапевтического препарата на сердечно-сосудистую систему, некоторые исследования свидетельствуют о том, что само онкологическое заболевание может влиять на функцию миокарда и сосудов [Cramer L. et al., 2014].

Так, малые молекулы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) произвели революцию в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) [Bower H. et al., 2016]. Несмотря на то, что препараты ингибиторов тирозинкиназ радикально изменили течение хронического миелолейкоза, они приводят к сердечно-сосудистым и метаболическим осложнениям [Moslehi J.J., Deininger M., 2015]. По данным популяционного когортного исследования отмечено, что у пациентов с хроническим миелолейкозом в 2 раза чаще развиваются венозные тромбоэмболические события в сравнении с общей популяцией [Dahlen T. et al., 2016]. При приеме иматиниба сердечно-сосудистые нежелательные явления развивались у 7,1% (n=39) пациентов (медиана наблюдения 10,9 лет) [Hochhaus A. et al., 2017], при использовании дазатиниба частота развития легочной артериальной гипертензии достигала 12,1% [Montani D. et al., 2012, Shah N.P. et al., 2016, Jeon Y.-W. et al., 2013, Kong J.H. et al., 2014], плеврального выпота – 28% [Cortes J.E. et al., 2016]. Согласно результатам 5-летнего исследования ENESTnd в группе приема нилотиниба, частота развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы была выше, чем при приеме иматиниба, частота ишемических событий составила 13,4%, окклюзионных поражений периферических артерий – 2,5%, развитие артериальной гипертензии отмечалось у 8,3% пациентов [Hochhaus A. et al., 2016].

Степень разработанности темы. Учитывая увеличение продолжительности жизни больных хроническим миелолейкозом в связи с использованием ингибиторов тирозинкиназы в качестве терапии и повышение индекса коморбидности с возрастом,

кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы становится отдельной значимой проблемой [Orphanos G.S. et al., 2009].

Механизмы развития сердечно-сосудистой токсичности при терапии ингибиторами тирозинкиназы предположительно связаны с внецелевым (офф-таргетным) действием этих препаратов на другие белки-киназы и продолжают изучаться. В качестве возможных механизмов обсуждается воздействие на эндотелий сосудистой стенки, функциональное состояние тромбоцитов, а также метаболизм липидов и глюкозы, что в совокупности может приводить к раннему возникновению атеросклероза как одного из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний [Moslehi J.J., Deininger M., 2015, Anhel N. et al., 2017].

В настоящее время в литературе описано незначительное количество результатов исследований, которые подтверждают наличие некоторых показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелолейкозом при приеме ингибиторов тирозинкиназы. Однако в доступной нам литературе не обнаружены данные о комплексном подходе в исследовании нарушений функции эндотелия и клинико-диагностическом и прогностическом значении эндотелиальной дисфункции в течении хронического миелолейкоза у пациентов, принимающих ингибиторы тирозинкиназы.

Согласно Указу Президента «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» разработка и реализация программ борьбы с онкологическими заболеваниями и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются приоритетными направлениями.

Цель исследования. Усовершенствование ранней диагностики нарушения вазорегулирующей функции эндотелия у больных хроническим миелолейкозом, принимающих ингибиторы тирозинкиназы I и II поколений на основании комплексной оценки показателей лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических маркеров повреждения эндотелия.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние функции сосудистого эндотелия у пациентов с Ph-позитивным хроническим миелолейкозом в хронической фазе на основании комплексной оценки, включающей результаты лазерной доплеровской флоуметрии и биохимические показатели повреждения эндотелия.

2. Изучить взаимосвязь динамических показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия.

3. В сравнительном аспекте оценить влияние ингибиторов тирозинкиназ на состояние сосудистой стенки у больных Ph-позитивным хроническим миелолейкозом в хронической фазе в зависимости от получаемой терапии на основании показателей лодыжечно-плечевого индекса, индекса жесткости сосудистой стенки, показателей лазерной доплеровской флоуметрии, а также на основании показателей толщины

комплекса интима-медиа по данным цветового доплеровского сканирования брахиоцефального ствола.

4. Определить наиболее значимые прогностические критерии развития нарушений вазорегулирующей функции эндотелия при использовании неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии у больных Rh-положительным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих в качестве терапии ингибиторы тирозинкиназ I и II поколений.

Новизна исследования. На основании комплексного исследования с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии и определения биохимических показателей повреждения эндотелия впервые изучено состояние функции сосудистого эндотелия у больных Rh-положительным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, принимающих ингибиторы тирозинкиназы I и II поколения. Базируясь на исследованных данных разработан патент «Способ ведения пациентов с хроническим миелолейкозом при назначении ингибиторов тирозинкиназы» (приоритетная справка №2018124584 от 04 июля 2018 года).

Впервые благодаря применению многофакторного метода математического моделирования получены новые данные, позволяющие судить об информативности показателей лазерной доплеровской флоуметрии для определения прогностических критериев эндотелиальной дисфункции, как предиктора раннего развития атеросклероза у больных Rh-положительным хроническим миелолейкозом в хронической фазе при применении ингибиторов тирозинкиназы I и II поколения. Зарегистрировано удостоверение на рационализаторское предложение «Способ оценки микроциркуляции у больных хроническим миелолейкозом» (№378 от 26 января 2017 года).

Теоретическая и практическая значимость. На основании комплексного анализа показателей липидного и углеводного обменов, маркеров системного воспаления, функции сосудистого эндотелия и показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, усовершенствованы подходы к диагностике и определению прогностических критериев развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении хронического миелолейкоза.

Согласно разработанному патенту «Способ ведения пациентов с хроническим миелолейкозом при назначении ингибиторов тирозинкиназы» (приоритетная справка №2018124584 от 04 июля 2018 года) и рационализаторскому предложению «Способ оценки микроциркуляторного русла у больных хроническим миелолейкозом (удостоверение на рационализаторское предложение №378 от 26 января 2017 года) усовершенствованы подходы к диспансерному наблюдению за пациентами с ХМЛ перед назначением ИТК и в ходе приема препарата.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных имеющейся литературы по хроническому миелолейкозу, осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы при медикаментозном лечении хронического

миелолейкоза и методах оценки эндотелиальной дисфункции и состояния микроциркуляции, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план этапов диссертационной работы; определены объекты исследования и комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод лазерной доплеровской флоуметрии, иммунологических и статистических. В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012]. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных хроническим миелолейкозом, принимающих в качестве терапии препараты ингибиторов тирозинкиназы, выявлены изменения процессов микроциркуляции, выраженные в снижении перфузии тканей и регуляции микрокровотока, и дисфункция сосудистого эндотелия, проявляющаяся увеличением содержания биохимических маркеров повреждения эндотелия.

2. У больных хроническим миелолейкозом, принимающих в качестве терапии ингибиторы тирозинкиназы II поколения, определяются более выраженные изменения липидного спектра и сосудистой стенки в отличие от пациентов, принимающих иматиниб.

3. Показатели микроциркуляции, определяемые методом лазерной доплеровской флоуметрии, достоверно коррелируют с результатами лабораторных методов оценки функции сосудистого эндотелия, на основании чего определены наиболее значимые ранние прогностические критерии развития нарушений вазорегуляторной функции эндотелия у больных хроническим миелолейкозом, получающих в качестве терапии ингибиторы тирозинкиназ I и II поколения.

Апробация научных результатов. Материалы диссертации представлены на научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения 2016 «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению», г. Самара, 2016 г.; научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения 2017 «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны», г. Самара, 2017 г.; всероссийской научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения 2018 «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики», г. Самара, 2018 г.; региональном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги», г. Самара, 2017 г.; 6-й научно-образовательном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов и врачей общей практики Средней Волги», г. Самара, 2018 г.; научно-практической конференции «Избранные вопросы гематологии» в рамках двадцать шестой образовательной недели, г. Самара, 2017 г.; Всероссийской молодежной медицинской

конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018», г. Санкт-Петербург, 2018; 6-й Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 2018; 7-й Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 2018; 48-й межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, г. Самара, 2018.

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в моделировании и проведении исследования: по теме диссертации были проанализированы зарубежные и отечественные литературные источники, результаты исследования получены и оценены автором самостоятельно. В печатных научных работах, опубликованных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия диссертанта 90%. Автором самостоятельно выполнен набор пациентов, разделение их на рандомизированные группы, разработан дизайн исследования, осуществлены клинические наблюдения, проведена статистическая обработка клинических результатов, подготовлены к публикации статьи по теме диссертации и представлена диссертационная работа к защите. Автор лично участвовала во внедрении полученных результатов в работу отделения гематологии и химиотерапии №1, отделения гематологии и химиотерапии №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 проведенных исследований в соавторстве получена приоритетная справка на патент «Способ ведения пациентов с хроническим миелолейкозом при назначении ингибиторов тирозинкиназы», получено удостоверение на рационализаторское предложение «Способ оценки микроциркуляции у больных хроническим миелолейкозом».

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 АААА-А17-117062110023-2 от 21.06.2017).

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

терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных результатов подтверждена значительной по объему выборкой исследуемой группы пациентов с хроническим миелолейкозом, оптимально подобранными группами сравнения. При выполнении диссертационного исследования применены современные высокоинформативные методы обследования пациентов. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в НОЦ доказательной медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получена 1 приоритетная справка на патент, 1 удостоверение на рационализаторское предложение.

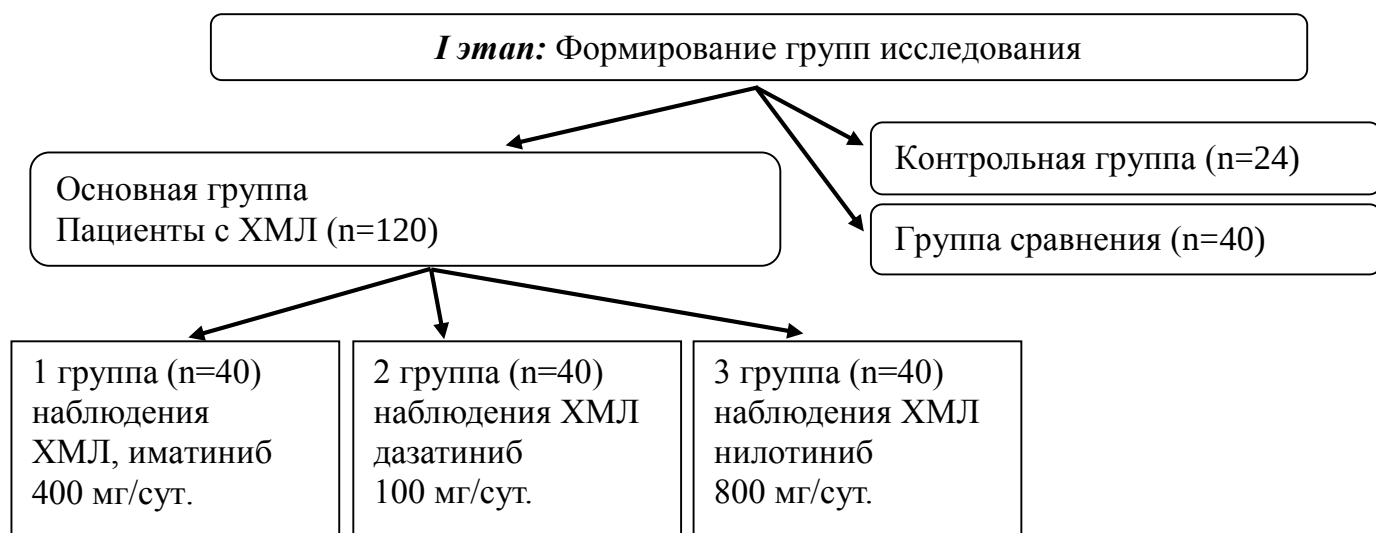
Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 124 страницах и 2 страницах списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Общий объем рукописи 166 страниц. Диссертация иллюстрирована 41 рисунком и 14 таблицами, 2 клиническими примерами. В списке литературы содержится 51 отечественный и 268 иностранных источников. Всего 319 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. 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), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) в период 2016-2018 годов. Согласно разработанному протоколу, все этапы исследования одобрены Комитетом по биоэтике и Научно-образовательным центром доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Исходя из цели и задач, в исследование были включены 184 пациента с ХМЛ в возрасте от 30 до 50 лет. В 1-ю группу вошли 40 пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг, во 2-ю группу - 40 пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг, в 3-ю группу - 40 пациентов, принимающих нилотиниб в суточной дозе 800 мг. Контрольную группу составили 24 пациента с впервые выявленным ХМЛ, еще не начавшие получать лечение. Группу сравнения составили 40 пациентов, принимающих иматиниб в

средней суточной дозе 695 мг. Данная группа была набрана в связи с тем, что переход на ИТК II поколения осуществляется только после повышения дозы ИТК I поколения – иматиниба до 600 и 800 мг в сутки, чтобы выявить влияния повышенной дозы иманитинба на липидный и углеводный обмены, процессы атерогенеза, нарушение функции эндотелия и микроциркуляции.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Критерии включения:

- пациенты с рh-позитивным хроническим миелолейкозом в хронической фазе до начала лечения и принимающие ингибиторы тирозинкиназы I и II поколения (иматиниб, дазатиниб, nilотиниб) в возрасте от 30 до 50 лет; - наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев перед обследованием; - наличие сахарного диабета I, II типа; - наличие хронической болезни почек I-V стадии; - наличие доказанной ишемической болезни сердца; - наличие гипертонической болезни; - наличие других онкологических заболеваний; - наличие атеросклеротического поражения периферических артерий по данным ЦДС артерий верхних и нижних конечностей; - воспалительные заболевания в стадии обострения; - наличие мутаций гена BCR-ABL, при которых не показано назначение ингибиторов тирозинкиназы I или II поколения (резистентность к препаратам ИТК); - анемический синдром; - отказ больного от обследования.



II этап: Комплексное обследование пациентов: клиническое обследование; исследование функционального состояния сосудистой стенки, биохимических маркеров повреждения эндотелия и воспаления и показателей микроциркуляции.



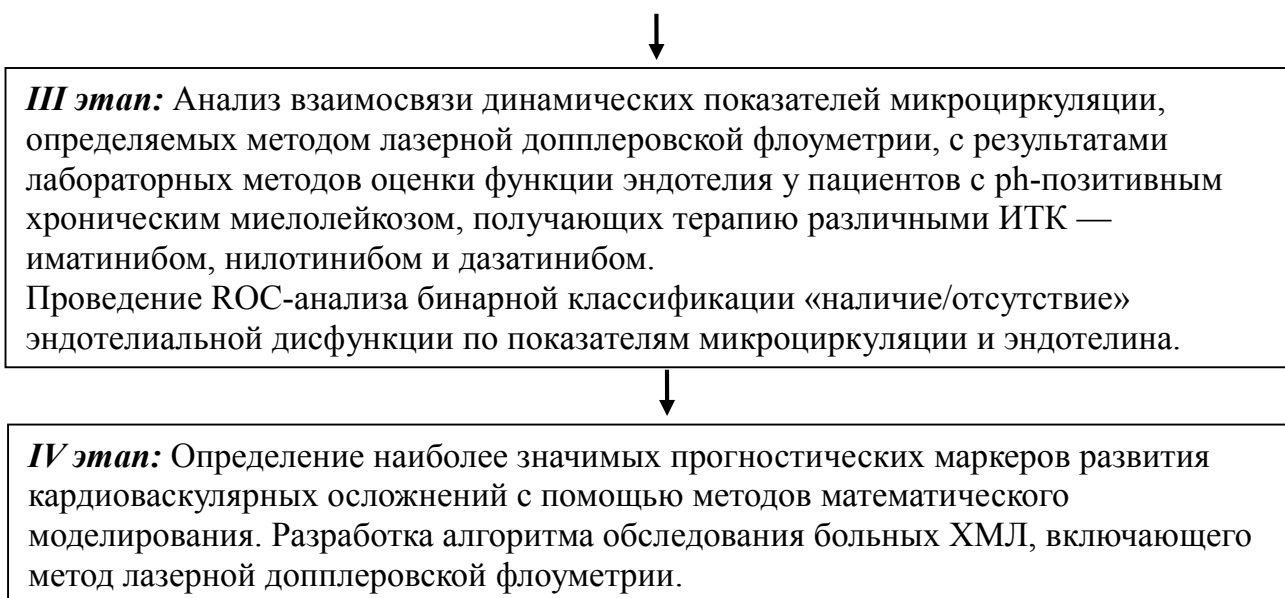


Рис. 1. Дизайн исследования.

Диагноз Ph-позитивный ХМЛ (код по МКБ-10 C92.1), ХФ был верифицирован согласно критериям ELN (2013) и ВОЗ (2008 г.), которые взаимно дополняют друг друга [Baccarani M. et al., 2013, Swerdlow S.H. et al., 2008].

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ в стандартных 12 отведениях на аппарате CardiovitAT-2 «Schiller» (Швейцария, 2001), клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включающий С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, гомоцистеин, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА). Пациентам проводили измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, ABI), определение индекса сосудистой жесткости (CAVI). Для этого был использован аппарат Vasera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония, 2012). Проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости с измерением площади селезенки на аппарате Accuvix A30 (Medison Co., Корея). Цветовая доплерография брахиоцефальных артерий проводилась линейным датчиком в В-режиме с частотой 5-8 МГц на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США). Были осмотрены общая сонная артерия, ее бифуркация, наружная и внутренняя сонные артерии, измерена толщина комплекса индима-медиа (ТКИМ). Применяли иммуноферментный анализ (ИФА) уровня большого ЭТ-1. Для этого был использован иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE, Austria) для количественного определения уровня большого ЭТ-1 (1-38) человека в сыворотке крови. Проведено исследование концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) методом ИФА с помощью набора RayBio Human VEGF-A ELISA Kit (США).

Состояние микроциркуляторного русла было оценено с помощью метода ЛДФ аппаратом «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Москва, 2010). Данный прибор

уникален тем, что совмещает в себе три диагностических неинвазивных метода: ЛДФ, пульсоксиметрию и оптическую тканевую оксиметрию (ОТО). Специальная подготовка персонала для регистрации показателей не требуется [Новикова И.Н. с соавт., 2015, Куропаткин А.И., Сидоров В.В., 2005]. Стандартный протокол, получаемый после завершения исследования содержит в себе следующие сведения: показатель микроциркуляции крови – М, коэффициент вариации микрокровотока – Kv, нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) регуляциями микрососудов, индекс дыхательной пробы – ИДП, резерв кровотока – РКК. С помощью метода ОТО получены следующие параметры: индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке – Sm, индекс удельного потребления кислорода в ткани – I. Для количественной оценки вариабельности микрокровотока используются следующие параметры: показатель Херста – R/S, относительная энтропия – H₀, корреляционная размерность D₂.

В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012). Массив полученных данных был введен для обработки в персональный компьютер с операционной системой Microsoft Windows 10 с использованием статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Статистическая обработка данных включила: оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка; расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M), ошибки средней (m). Для данных с распределением отличным от нормального использовались значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала; расчет взаимосвязей нормально распределенных данных с помощью корреляционного анализа Пирсона; непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена; применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения, при распределении признаков, отличном от нормального, сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, (достоверными считались различия при $p < 0,05$); метод логистической регрессии для построения бинарной классификации диагностики развития эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции и эндотелина-1; для настройки порогового значения и проверки качества диагностики применен ROC-анализ, кусочно-линейная регрессионная модель.

Результаты исследования

У больных ХМЛ, принимающих ИТК II поколения (дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг) нами выявлены выраженные изменения липидного спектра. При приеме нилотиниба 800 мг уровень общего холестерина составил $6,27 \pm 0,22$ ммоль/л,

ХС-ЛПНП – $4,33 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПОНП – $0,92 \pm 0,17$ ммоль/л, ТГ – $1,85 \pm 0,07$ ммоль/л, что было выше ($p < 0,001$), чем в других исследуемых группах. Уровень ХС-ЛПВП характеризовался снижением до $1,16 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,001$) в сравнении с другими группами пациентов. При приеме дазатиниба наблюдалось увеличение концентраций общего холестерина ($4,91 \pm 0,18$ ммоль/л) и ТГ ($1,38 \pm 0,11$ ммоль/л) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Уровень ХС-ЛПОНП в группе приема дазатиниба ($0,72 \pm 0,08$ ммоль/л) был выше ($p < 0,01$), чем в других исследуемых группах.

Соответственно изменялись значения коэффициента атерогенности: при приеме дазатиниба 100 мг отмечено его увеличение на 4,01% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля; а при приеме нилотиниба 800 мг значение КА составило $3,94 \pm 0,27$ и было выше ($p < 0,001$), чем в других исследуемых группах.

Выявленные у больных ХМЛ изменения могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с тем, что гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ХС-ЛПНП, ТГ и снижение ХС-ЛПВП являются одними из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Stone N.J. et al., 2014, Ozaki Y. et al., 2018, Reiner Ž., 2017]. Увеличение содержания ХС-ЛПОНП, ферментативный гидролиз которого приводит к образованию меньших по сравнению с ХС-ЛПНП частиц, обогащенных холестерином липопротеинов, способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов [Rosenson R.S. et al., 2014, Nordestgaard B.G., 2016].

Таким образом, атерогенность плазмы у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, прежде всего нилотиниб в дозе 800 мг/сут., обусловлена как повышением уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, так и снижением концентрации ЛПВП, что подтверждается достоверным увеличением коэффициента атерогенности.

При приеме ИТК II поколения также отмечены более выраженные нарушения метаболизма глюкозы, особенно при использовании нилотиниба 800 мг. Концентрация глюкозы составила $5,97 \pm 0,24$ ммоль/л и отличалась ($p < 0,01$) от других исследуемых групп. При приеме дазатиниба 100 мг концентрация глюкозы ($5,17 \pm 0,18$ ммоль/л) в плазме крови была также выше ($p < 0,01$), чем в группе контроля ($4,79 \pm 0,20$ ммоль/л), сравнения ($4,88 \pm 0,15$ ммоль/л) и группе приема иматиниба 400 мг ($4,78 \pm 0,23$ ммоль/л). Доказано, что при гипергликемии развивается ЭД, которая вызвана окислительным стрессом и повышенным уровнем активных форм кислорода, что в свою очередь, приводит к атеросклеротическим поражениям сосудов [Fiorentino T. et al., 2013].

Для оценки наличия и степени выраженности изменений сосудистой стенки у пациентов с ХМЛ проводили измерение лодыжечно-плечевого индекса (ABI) и жесткости сосудов (CAVI). Индексы ABI и CAVI в группах контроля, сравнения и в 1 группе пациентов (ABI – $1,24 \pm 0,03$ и $1,24 \pm 0,03$ у.е., CAVI – $7,06 \pm 0,18$ и $7,07 \pm 0,16$ у.е. соответственно) достоверно не различались. Однако у пациентов, принимающих

дазатиниб 100 мг и нилотиниб 800 мг, индекс ABI составил $1,22 \pm 0,05$ у.е. и $0,93 \pm 0,03$ у.е., что было ниже ($p < 0,05$), чем в других исследуемых группах. Значения индекса CAVI, отражающего жесткость сосудистой стенки, у пациентов при приеме дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг имели противоположные тенденции и составили $7,11 \pm 0,20$ у.е. и $8,44 \pm 0,15$ у.е. соответственно, что было выше ($p < 0,001$) по сравнению с другими обследуемыми группами. Изменения сосудистой стенки артерий брахиоцефального ствола у пациентов с ХМЛ изучались при исследовании ЦДС БЦС с определением ТКИМ. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения были выявлены статистически значимые изменения ТКИМ. Во 2 группе пациентов значение ТКИМ составило $0,94 \pm 0,05$ мм, 3 группе – $1,21 \pm 0,04$ мм. Данные показатели были выше ($p < 0,01$), чем в других исследуемых группах.

Таким образом, полученные данные о снижении лодыжечно-плечевого индекса ABI и увеличении жесткости артериальной стенки (индекс CAVI), повышение показателя ТКИМ, сопровождаясь нарушениями липидного обмена – повышенная атерогенность плазмы пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, свидетельствуют о выраженных изменениях в сосудистой стенке, преимущественно в группе больных, принимавших препарат нилотиниб в дозе 800 мг.

Следствием выявленных изменений, особенно при приеме нилотиниба 800 мг, может являться развитие специфических осложнений – периферической окклюзионной болезни артерий и тромбозов [Rea D. et al., 2014., Hiwase K. et al., 2013, Aichberger K.J. et al., 2011].

Проведенный корреляционный анализ (коэффициент корреляции в группе иматиниба в дозе 400 мг был обозначен как r_1 , в группе иматиниба 695 мг как r_2 , в группе дазатиниба 100 мг как r_3 , в группе нилотиниба 800 мг как r_4 .) выявил более тесные корреляционные взаимосвязи между значениями ЛПИ и содержанием ХС-ЛПВП ($r_1=0,79$, $p < 0,001$; $r_2=0,61$, $p=0,00004$; $r_3=0,68$, $p < 0,001$; $r_4=0,78$, $p < 0,001$) и ТГ ($r_1=0,86$, $p < 0,001$; $r_2=0,90$, $p < 0,001$; $r_3=0,84$, $p < 0,001$; $r_4=0,88$, $p < 0,001$). Это указывает на более значимый их вклад в процесс атерогенеза и наибольшую информативность данных параметров у пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК. Корреляция показателя ЛПИ с уровнем глюкозы ($r_1=0,86$, $p < 0,001$; $r_2=0,90$, $p < 0,001$; $r_3=0,84$, $p < 0,001$; $r_4=0,88$, $p < 0,001$) свидетельствует об усилении процессов атерогенеза при повышении содержания глюкозы в крови. Это объясняется развитием окислительного стресса вследствие гипергликемии, что согласно сердечно-сосудистому континууму приводит к развитию ЭД.

Помимо влияния ИТК на состав липидного спектра и углеводного обмена известно прямое повреждающее их действие на эндотелий сосудов [Hadzijasufovic E. et al., 2013, Valent P. et al., 2015], что может привести к развитию системного воспаления и нарушению функции эндотелия.

В связи с тем, что развитие ЭД приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, нами были изучены маркеры эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин,

ЭТ-1), системного воспаления (СРБ, фибриноген), а также изменение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (таблица 1).

Таблица 1. Биохимические показатели маркеров воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ХМЛ.

Показатели	1 группа (има 400) n=40	2 группа (даза 100) n=40	3 группа (нило 800) n=40	Группа сравнения (има 600) n=40	Группа контроля (впервые выявленный ХМЛ) n=24
СРБ, мг/мл	2,12±0,26***	3,06±0,26***/xxx/^^^	5,41±0,32***/xxx/^^^/###	2,27±0,27***	1,46±0,25
Фибриноген, г/л	3,48±0,22**	4,02±0,17***/xxx/^^^	4,12±0,23***/xxx/^^^	3,62±0,14**	3,17±0,16
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,53±0,31 ^{xx}	10,93±0,39***/xxx/^^^	10,81±0,28***/xxx/^^^	10,08±0,32**	9,32±0,26
ЭТ-1 фмоль/мл	0,16±0,04***	0,32±0,02***/xxx/^^^	0,89±0,05***/xxx/^^^/###	0,19±0,03***	0,04±0,02
VEGF, пг/мл	54,78±7,54***/xxx	109,86±12,97***/xxx/^^^	165,36±11,44***/xxx/^^^/###	77,53±7,25***	35,53±6,59

Примечания: има – иматиниб, даза – дазатиниб, нило – нилотиниб, */**/*** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой. *** - p<0,001, ** - p<0,01, * - p<0,05.

Было отмечено более выраженное увеличение значений маркеров системного воспаления у пациентов, принимающих ИТК II поколения. Уровни концентрации СРБ и фибриногена в сыворотке крови превышали референсные значения только в группе, принимающей нилотиниб 800 мг, они составили 5,41±0,32 мг/мл и 4,12±0,23 г/л соответственно и отличались (p<0,001) от соответствующих значений в других группах.

Уровни гомоцистеина в сравниваемых группах находились в рамках референсных значений (<15 мкмоль/л), однако также были различны (p<0,01) между собой. Наибольшее значение показателя было выявлено в группе дазатиниба 100 мг – 10,93±0,39 мкмоль/л. Гомоцистеин может опосредовать развитие сердечно-сосудистых заболеваний путем неблагоприятного воздействия на сосудистый эндотелий и гладкомышечные клетки с дальнейшими субклиническими изменениями в артериальной стенке и ее функции [Zhang S. et al., 2014].

Уровни ЭТ-1 и VEGF изменялись в зависимости от принимаемого ИТК. Так, в группах контроля, сравнения, приема иматиниба 400 мг, дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг они составили 0,04±0,02 и 35,53±6,59, 0,19±0,03 и 77,53±7,25, 0,16±0,04 и 54,78±7,54, 0,32±0,02 и 109,86±12,97, 0,89±0,05 и 165,36±11,44 фмоль/мл и пг/мл соответственно и различались достоверно (p<0,001).

Большой ЭТ-1 ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью и сердечной недостаточностью, не зависящей от клинической картины, и показывает высокую

прогностическую ценность, сравнимую с мозговым натрийуретическим пептидом [Sabatine M.S. et al., 2012].

Таким образом, полученные данные об изменениях показателей липидного обмена, маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, состояния сосудистой стенки могут свидетельствовать об их существенном вкладе в развитии ремоделирования сосудов у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК, особенно II поколения.

Выявлены корреляционные связи между показателями липидного и углеводного обменов с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Корреляционный анализ показал достоверную выраженную зависимость маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген), эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, ЭТ-1, VEGF) и показателей липидного (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, коэффициент атерогенности) и углеводного обменов (глюкоза).

У больных ХМЛ, принимающих ИТК I и II поколений, с помощью метода ЛДФ отмечены определенные нарушения процессов микроциркуляции (таблица 2).

Таблица 2. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Показатели	1 группа (има 400) n=40	2 группа (даза 100) n=40	3 группа (нило 800) n=40	Группа сравнения (има 600) n=40	Группа контроля (впервые выявленный ХМЛ) n=24
М (пф.ед)	17,21±0,66	17,04±0,39	15,12±0,46 ^{***/xxx/^^/###}	17,18±0,57	17,38±0,63
Kv (%)	8,06±0,33	7,69±1,08*	5,64±0,46 ^{***/xxx/^^/###}	8,01±0,57	8,27±0,64
Ан	0,53±0,03	0,51±0,02	0,47±0,02 ^{**/xx/^^/##}	0,52±0,02	0,52±0,02
Ам	0,49±0,02 ^{***}	0,37±0,01 ^{**/xx/^^}	0,41±0,01 ^{***/xxx/^^/###}	0,48±0,02 ^{***}	0,52±0,02
Аэ	0,42±0,04	0,47±0,03 ^{***/xx/^^}	0,49±0,03 ^{***/xx/^^}	0,43±0,02*	0,39±0,01
ИДП	33,69±3,45	32,07±3,82 ^{**}	23,45±3,14 ^{**/xx/^^/##}	34,03±4,69	34,95±2,32
РКК	130,95±2,65	134,82±3,39 ^{*/x/^^}	137,87±5,78 ^{**/xx/^^/##}	130,37±5,72	129,54±3,29
Sm	4,43±0,45	4,03±0,24 ^{***/xxx/^^}	3,76±0,20 ^{***/xxx/^^/##}	4,36±0,21*	4,59±0,41
I	38,12±1,42 ^{***}	28,83±5,03 ^{***/xxx/^^}	24,30±3,12 ^{***/xxx/^^/##}	37,01±2,87 ^{***}	40,24±2,65
R/S	0,46±0,05	0,44±0,05	0,48±0,03	0,48±0,07	0,49±0,05
Ho	0,33±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01	0,32±0,02
D2	1,45±0,02	1,40±0,05	1,37±0,03	1,43±0,02	1,42±0,03

Примечания: има – иматиниб, даза – дазатиниб, нило – нилотиниб, */**/** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ – значимость различия в сравнении с 1 группой, #/##/### – значимость различия в сравнении со 2 группой. *** - p<0,001, ** - p<0,01, * - p<0,05.

Наиболее выраженные изменения показателей микроциркуляции наблюдаются у пациентов, принимающих нилотиниб 800 мг. Показатель средней величины перфузии М и Kv – коэффициент вариации микрокровотока, отражающий регуляцию кровотока снижены до 15,12±0,46 пф. ед. и 5,64±0,46% соответственно и отличались

($p<0,01$) от показателей, полученных в других исследуемых группах. Уменьшение коэффициента K_v свидетельствует об ослаблении активности регуляции микрокровотока.

В группе приема нилотиниба 800 мг значение A_n составило $0,47\pm0,02$ и было ниже ($p<0,01$), чем в других исследуемых группах. Показатели нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с миогенной регуляцией A_m достоверно ($p<0,01$) отличались в группах между собой. Значение показателя эндотелиального компонента A_z нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока наиболее значимо было увеличено в группах приема дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг, значения составили $0,47\pm0,03$ и $0,49\pm0,03$ соответственно и отличались ($p<0,01$) от показателей в других исследуемых группах.

Индексы дыхательной пробы ИДП и относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке S_m у пациентов с ХМЛ прогрессивно снижались при приеме ИТК II поколения, особенно в 3-ей группе – $23,45\pm3,14$ и $3,76\pm0,20$ соответственно. Выявлена достоверная разница ($p<0,01$) показателей с таковыми в других исследуемых группах. Значение параметра резерва кровотока РКК наоборот, достоверно ($p<0,05$) повышалось при приеме ИТК II поколения (до $134,82\pm3,39$ во 2-ой группе и до $137,87\pm5,78$ в 3-ей группе). Сочетание изменений значений M , K_v и РКК свидетельствует о наличии спастического типа микроциркуляции у больных ХМЛ, который преобладал у пациентов, принимающих ИТК II поколения. Частота встречаемости спастического типа микроциркуляции у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг и нилотиниб 800 мг составила 62,5% и 70% соответственно. Наличие данного типа микроциркуляции может расцениваться как истощение компенсаторных возможностей сосудистой стенки и развитие гипореактивности сосудов в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи с усилением дисфункции эндотелия (рисунок 2).

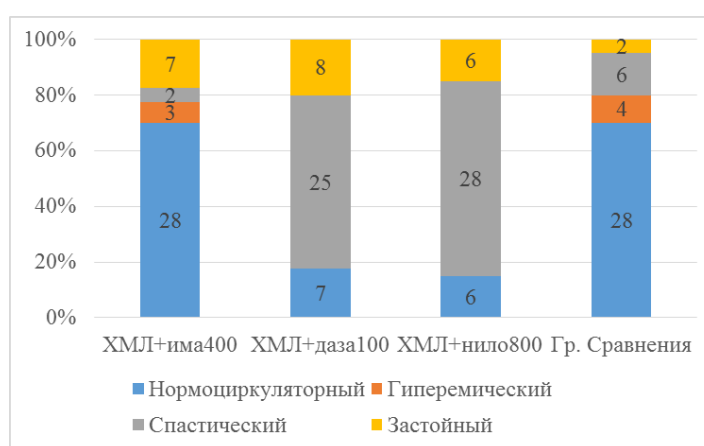


Рис. 2. Типы микроциркуляции у больных ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, иматиниб в средней дозе 695 мг, у впервые выявленных пациентов.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I также снижался в группах пациентов, принимающих ИТК II поколения (разница в группах достоверна, $p < 0,001$). В результате исследования было отмечено снижение индекса I и значения Ам, что свидетельствует о возможных функциональных расстройствах и компенсации. Значения показателей Херста (R/S), относительной энтропии (Ho) и коэффициента корреляционной размерности (D2) достоверно не отличались между группами.

Нами были изучены корреляционные взаимосвязи между параметрами липидного спектра, значениями индексов ABI, CAVI, ТКИМ и значениями, полученными при использовании метода ЛДФ. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК, тесные корреляции показателей липидного обмена, особенно общего холестерина, ХС-ЛПВП, ТГ, ЛПНП и индекса жесткости сосудов, обнаружены с показателем ИДП. Коэффициент r при использовании всех ИТК составил не менее 0,59 ($p < 0,001$). Также была выявлена тесная взаимосвязь индекса нормированного значения амплитуды колебаний микрокровотока, связанный с эндотелиальной регуляцией микрососудов и уровень ТГ ($r_1 = -0,32$, $p < 0,05$; $r_3 = 0,94$, $p < 0,001$; $r_4 = 0,89$, $p < 0,001$). Полученные в ходе анализа корреляции могут отражать взаимосвязь процессов атерогенеза с процессами нарушения регуляции сосудистой стенки преимущественно за счет эндотелиального компонента.

Кроме того, в результате корреляционного анализа обнаружена зависимость между маркерами системного воспаления, повреждения эндотелия и показателями микроциркуляции. Коэффициент вариации Kv тесно коррелировал с уровнем гомоцистеина ($r_1 = 0,94$, $p < 0,001$, $r_3 = 0,91$, $p < 0,001$), ЭТ-1 ($r_1 = 0,57$, $p < 0,001$, $r_3 = 0,54$, $p < 0,001$), VEGF ($r_1 = 0,98$, $p < 0,001$, $r_3 = 0,96$, $p < 0,001$). На основании полученных данных можно предположить, что препараты ИТК оказывают существенное влияние на регуляцию сосудистой стенки. Большое количество тесных взаимосвязей эндотелиального компонента регуляции кровотока и маркерами повреждения эндотелия (например, с показателями гомоцистеина ($r_1 = -0,42$, $p < 0,01$; $r_2 = 0,89$, $p < 0,001$; $r_3 = 0,93$, $p < 0,001$; $r_4 = 0,87$, $p < 0,001$) и VEGF ($r_1 = -0,33$, $p < 0,05$; $r_2 = 0,91$, $p < 0,001$; $r_3 = 0,97$, $p < 0,001$; $r_4 = 0,29$, $p = 0,07$)) указывает на то, что ИТК оказывают отрицательное воздействие именно на вазорегулирующую функцию эндотелия. Значения индекса дыхательной пробы ИДП также были тесно связаны с маркерами повреждения эндотелия. Наиболее тесные корреляции ИДП отмечены с данными уровня фибриногена, гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF, коэффициент корреляции составил не менее 0,38 ($p < 0,05$). Данные взаимосвязи отражают зависимость процессов восстановления микроциркуляции после дыхательной пробы от выраженности повреждения эндотелия сосудов.

Одновременно наблюдалась тесная взаимосвязь значений показателя резерва кровотока РКК с гомоцистеином ($r_1 = 0,91$, $p < 0,001$), ЭТ-1 ($r_1 = 0,55$, $p < 0,001$) и VEGF ($r_1 = 0,83$, $p < 0,001$). Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке Sm коррелировал с уровнем гомоцистеина ($r_1 = 0,89$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,73$, $p < 0,001$; $r_3 = -0,42$, $p < 0,01$), ЭТ-1 ($r_1 = 0,53$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,51$, $p < 0,001$) и VEGF ($r_1 = 0,94$,

$p < 0,001$; $r_2 = 0,74$, $p < 0,001$; $r_3 = -0,39$, $p < 0,05$). Индекс удельного потребления кислорода в ткани I у пациентов с ХМЛ коррелировал с уровнем гомоцистеина ($r_1 = 0,92$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,98$, $p < 0,001$), ЭТ-1 ($r_1 = 0,59$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,66$, $p < 0,001$) и VEGF ($r_1 = 0,97$, $p < 0,001$).

Нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «наличие/отсутствие» ЭД по параметрам микроциркуляции, определяемым с помощью метода ЛДФ. В качестве эталонного маркера ЭД был выбран уровень ЭТ-1 в плазме, больные ХМЛ с уровнем ЭТ-1 выше 0,8 фмоль/л были отнесены к группе пациентов, у которых имеются признаки эндотелиальной дисфункции. В результате логистического регрессионного анализа, который позволяет построить бинарную модель, было установлено, что наиболее значимый вклад в переменную, отражающую наличие/отсутствие ЭД, вносят следующие показатели микроциркуляции: РКК, Sm, I, R/S, D2. При использовании метода математического моделирования был введен ЭД-индекс микроциркуляции, рассчитанный на основе логистической функции $f(y) = 1/(1 + e^{-y})$, где $y = \beta_0 + \beta_1 \text{РКК} + \beta_2 \text{Sm} + \beta_3 \text{I} + \beta_4 \text{R/S} + \beta_5 \text{D2}$.

Результаты ROC-анализа следующие: площадь под кривой составила 0,983, чувствительность метода 92,5 %, специфичность метода 95,9 % (Рис. 3).

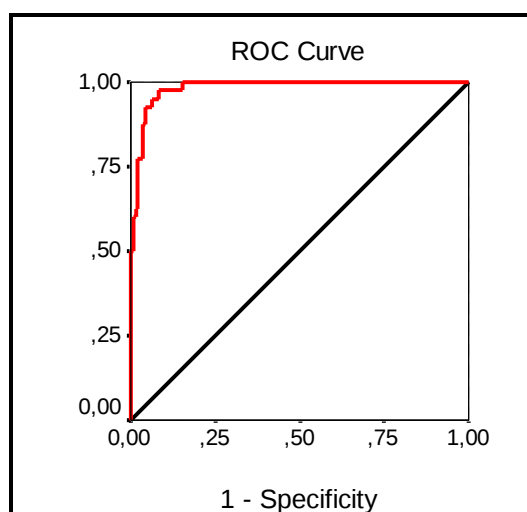


Рис 3. ROC-кривая (ЭД/ЭД-индекс у больных ХМЛ).

Таким образом, возможное развитие или прогрессирование уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХМЛ при лечении ИТК происходит благодаря воздействию следующих механизмов, которые направлены на прямое или опосредованное повреждение эндотелия сосудов.

Нарушения липидного спектра и более выраженная атерогенность плазмы выявлены у больных ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, особенно при приеме нилотиниба, что подтверждается как повышением уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ТГ, так и снижением концентрации ХС-ЛПВП, увеличением ТКИМ артерий плечевого ствола, снижением ЛПИ и увеличением жесткости сосудов.

Помимо влияния на состав липидного спектра и углеводного обмена, отмечено воздействие ИТК на эндотелий сосудов, что приводит, в свою очередь, к развитию системного воспаления и нарушению функции эндотелия, более выраженных при использовании ИТК II поколения. Повышение СБР у пациентов с ХМЛ может свидетельствовать о появлении провоспалительных процессов и нарушении функционального состояния эндотелия. Увеличивается концентрация ЭТ-1 и VEGF, что говорит о непосредственном повреждении клеток эндотелия. Эндотелиальная дисфункция оказывается тесно связанной с маркерами системного воспаления.

Патологический спастический тип микроциркуляции, уменьшение количества нормально функционирующих капилляров (выявленных методом ЛДФ) изменяют перфузию тканей кровью. Нарушаются и регуляторные механизмы как в покое, так и при проведении дыхательной и окклюзионной проб. Это приводит к ухудшению микроциркуляции, состояния самой сосудистой стенки, что может предшествовать ишемии тканей, и, в конечном итоге, приводит к развитию или прогрессированию уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, у пациентов с ХМЛ имеет место единство процессов атерогенеза и микроциркуляторных нарушений. В связи с этим маркеры системного воспаления, ЭД и показатели, полученные при применении метода ЛДФ можно использовать в качестве ранних дополнительных критериев развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК. Учитывая корреляции между перечисленными показателями создан интегральный ЭД-индекс для оценки наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХМЛ.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с хроническим миелолейкозом, принимающих в качестве терапии ингибиторы тирозинкиназы II поколения (дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг), выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое проявляется достоверным увеличением концентрации эндотелина-1 ($0,32 \pm 0,02$ и $0,89 \pm 0,05$ фмоль/мл соответственно), фактора роста сосудистого эндотелия VEGF ($109,86 \pm 12,97$ и $165,36 \pm 11,44$ пг/мл соответственно) и гомоцистеина ($10,93 \pm 0,39$ и $10,81 \pm 0,28$ мкмоль/л соответственно) по сравнению с группами: контроля ($0,04 \pm 0,02$ фмоль/мл, $35,53 \pm 6,59$ пг/мл и $9,32 \pm 0,26$ мкмоль/л), сравнения ($0,16 \pm 0,04$ фмоль/мл, $54,78 \pm 7,54$ пг/мл и $10,08 \pm 0,32$ мкмоль/л) и группой пациентов, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг ($0,19 \pm 0,03$ фмоль/мл, $77,53 \pm 7,25$ пг/мл и $9,53 \pm 0,31$ мкмоль/л). Одновременно отмечалось увеличение показателя нормированного значения амплитуды колебаний микрокровотока, связанной с эндотелиальной регуляцией микрососудов и преобладание патологического спастического типа микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии.
2. Наиболее значимые корреляции значений амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной и эндотелиальной регуляциями, параметры индекса дыхательной пробы установлены с показателями липидного профиля (особенно

корреляции показателя нормированного значения амплитуды колебаний микрокровотока, связанной с эндотелиальной регуляцией микрососудов, и уровня триглицеридов при приеме иматиниба 400 мг, $r=-0,32$, $p<0,05$; дазатиниба 100 мг, $r=0,94$, $p<0,001$; нилотиниба 800 мг, $r=0,89$, $p<0,001$). Параметры лазерной доплеровской флоуметрии: величины перфузии, коэффициента вариации, значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной, эндотелиальной и миогенной регуляциями, индекс дыхательной пробы, индекс удельного потребления кислорода в ткани наиболее тесно коррелировали с концентрацией гомоцистеина, эндотелина-1, фактора роста сосудистого эндотелия у пациентов с хроническим миелолейкозом, принимающих ингибиторы тирозинкиназ I и II поколений (наиболее сильные корреляции установлены для значений индекса дыхательной пробы и эндотелина-1 при приеме иматиниба 400 мг, $r=0,48$, $p<0,01$, дазатиниба 100 мг, $r=0,58$, $p<0,001$, нилотиниба 800 мг, $r=0,90$, $p<0,001$), что свидетельствует о взаимосвязи изменений функции эндотелия и процессов микроциркуляции.

3. У пациентов с хроническим миелолейкозом, принимающих нилотиниб 800 мг, отмечались наиболее выраженные проявления эндотелиальной дисфункции, которые сочетались со снижением лодыжечно-плечевого индекса ABI ($0,93\pm0,03$ у.е.), увеличением индекса жесткости сосудистой стенки CAVI ($8,44\pm0,15$ у.е.) и более значительными изменениями показателя нормированного значения амплитуды колебаний микрокровотока, связанной с эндотелиальной регуляцией микрососудов по сравнению с группами контроля, сравнения, группой приема иматиниба 400 мг и дазатиниба 100 мг. Значения толщины комплекса интима-медиа в группах пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг и нилотиниб 800 мг ($0,94\pm0,05$ и $1,21\pm0,04$ мм соответственно) достоверно выше по сравнению с другими группами обследованных пациентов.

4. Наиболее значимыми прогностическими показателями, отражающими нарушение вазорегулирующей функции эндотелия по данным метода лазерной доплеровской флоуметрии и достоверно коррелирующими с биохимическими показателями (гомоцистеин, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов) являются: показатель резерва кровотока (РКК), индекс относительной перфузионной сатурации в микрокровоотоке (Sm), индекс удельного потребления кислорода в ткани (I), показатель Херста (R/S), показатель корреляционной размерности (D2). На основании данных параметров создан интегральный ЭД-индекс для оценки наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелолейкозом.

Практические рекомендации:

1. В комплекс обследований больных с хроническим миелолейкозом при наличии показаний к назначению ингибиторов тирозинкиназ необходимо включать метод лазерной доплеровской флоуметрии в качестве дополнительного метода оценки состояния функции сосудистого эндотелия и микроциркуляторного русла. Метод характеризуется простотой выполнения, неинвазивностью и малыми

временными затратами, что позволяет комплексно оценить состояние сосудистого эндотелия и микроциркуляторного русла.

2. При выявлении эндотелиальной дисфункции на основании ЭД-индекса, при нарушении углеводного и липидного обменов пациенту необходимо рекомендовать консультацию кардиолога и эндокринолога для профилактики риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным представляется дальнейшее исследование роли параметров, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, в мониторинге течения хронического миелолейкоза при использовании в качестве терапии препаратов ингибиторов тирозинкиназ новых поколений. А также перспективными представляются исследования влияния ингибиторов тирозинкиназ на миокард – развитие кардиотоксичности. Это послужит основой для дальнейших исследований влияния проводимой терапии на сердечно-сосудистую систему.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Хронический миелолейкоз: проблемы и перспективы (обзор литературы) [Текст] / К.В. Наумова, С.П. Кривова, И.А. Золотовская, Т.Ю. Степанова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016. - № 1-2. - С. 94-99.**
2. **Качество жизни больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы I и II поколения [Текст] / Е.Ю. Федорова, К.В. Наумова, С.П. Кривова, Т.Ю. Степанова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016. - № 1-2. - С. 120-125.**
3. **Наумова К.В.** Поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом при применении ингибиторов тирозинкиназы [Текст] / **К.В. Наумова, С.П. Кривова, Т.Ю. Степанова // Аспирантские чтения-2016: Материалы конференции с международным участием «Молодые учёные — от технологий XXI века к практическому здравоохранению» / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Щукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. – Самара: ООО «Аэропринт», 2016. - С. 58-59.**
4. **Диагностика поражений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом при применении ингибиторов тирозинкиназы [Текст] / К.В. Наумова, С.П. Кривова, Т.Ю. Степанова, И.Л. Давыдкин // Сборник научных работ научно-практической конференции «Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи. Актуальные вопросы гематологии» / Под ред. Т.А. Лариной, И.М. Назаркиной – Самара, 2017. – С. 271 — 273.**
5. **Наумова К.В.** Особенности состояния микроциркуляторного русла у пациентов с хроническим миелолейкозом при применении ингибиторов тирозинкиназы [Текст] / **К.В. Наумова, Н.С. Козлова, А.С. Орехова // Аспирантские чтения – 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные**

достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». – Самара: Издательство ООО «Офорт», 2017. - С. 63-65.

6. Сабанова В.Д. Нарушение функции сосудистого эндотелия у больных хроническим миелолейкозом при приеме ингибиторов тирозинкиназы [Текст] / В.Д. Сабанова, **К.В. Наумова** // Тезисы Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения -2018». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 137.

7. Сердечно-сосудистые осложнения пациентов с хроническим миелолейкозом в ходе терапии ингибиторами тирозинкиназы в практике врача терапевта [Текст] / **К.В. Наумова**, И.Л. Давыдкин, Т.Ю. Степанова, С.П. Кривова, Т.П. Кузьмина, Д.А. Кудлай // Конгресс терапевтов и врачей общей практики Средней Волги. Сборник научных работ шестого научно-образовательного форума терапевтического сообщества. Сборник статей (электронное издание) / Под ред. О.В. Фатенкова, Ю.В. Щукина, И.Л. Давыдкина. – Самара, 2018. – С.7.

8. Молекулярные аспекты поражения сердечно-сосудистой системы ингибиторами тирозинкиназы [Текст] / **К.В. Наумова**, И.Л. Давыдкин, Т.Ю. Степанова, С.П. Кривова, Д.А. Назаркина // Сборник научных работ научно-практической конференции «ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника № 15» г.о. Самара: 70 лет созидания и развития – к новым достижениям» / Под ред. Т.А. Лариной, И.М. Назаркиной. – Самара, 2018. С. 304 — 307.

9. Кузьмина Т.П. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы [Текст] / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, О.Е. Данилова, О.В. Терешина, А.С. Шпигель, Т.Ю. Степанова, **К.В. Наумова** // Астраханский медицинский журнал. - 2018. - № 2. - С. 31-46.

10. Давыдкин И.Л. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом [Текст] / И.Л. Давыдкин, **К.В. Наумова**, А.М. Осадчук, И.А. Золотовская, О.Е. Данилова, Т.Ю. Степанова, О.В. Терешина, Л.В. Лимарева, А.С. Шпигель, Т.П. Кузьмина // Клиническая онкогематология. – 2018.- №11(4). – С. 378-387.

11. Развитие кардиотоксичности при применении ингибиторов тирозинкиназы у больных хроническим миелолейкозом [Текст] / **К.В. Наумова**, И.Л. Давыдкин, О.Е. Данилова, А.Ю. Зарицкий, Е.Г. Ломаиа, Т.Ю. Степанова, Т.П. Кузьмина, О.В. Терешина // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». Самара, 2018. – С 169-170.

12. **Наумова К.В.** Комплексная диагностика сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим миелолейкозом [Текст] / **К.В. Наумова**, Н.С. Попельнюк, Т.П. Кузьмина // Аспирантские чтения – 2018. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» / Ред. кол.:

Г.П. Котельников, Ю.В. Щукин, И.Л. Давыдкин и др. – Самара: ООО «Офорт»: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, 2018. - С. 38-39.

13. Давыдкин И.Л. Качество жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) [Текст] / И.Л. Давыдкин, Н.С. Попельнюк, К.В. Наумова, Е.В. Мордвинова, Т.Ю. Степанова, С.П. Кривова, А.А. Рогозина, Т.П. Кузьмина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. - № 39(1). – С. 58-65.

14. Кузьмина Т.П. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) [Текст] / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, О.В. Терешина, О.Е. Данилова, А.С. Шпигель, Т.Ш. Бетанели, К.В. Наумова, Н.С. Попельнюк // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. - № 39(1). – С. 34-42.

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

1. Приоритетная справка на патент №2018124584. Патент на изобретение «Способ ведения пациентов с хроническим миелолейкозом при назначении ингибиторов тирозинкиназы» / Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Золотовская И.А., Осадчук А.М., Шпигель А.С., Степанова Т.Ю., Куртов И.В., Данилова О.Е., Терешина О.В., Кузьмина Т.П. - Приоритетная справка №2018124584 от 04 июля 2018 года)

2. Удостоверение на рационализаторское предложение №378. Способ оценки микроциркуляторного русла у больных хроническим миелолейкозом / **Наумова К.В.,** Давыдкин И.Л., Козлова Н.С. Самарский государственный медицинский университет, дата регистрации 26.01 2017 г.

Список сокращений

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

БЦС – брахиоцефальный ствол

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коэффициент атерогенности

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ОХ – общий холестерин

РКК – резерв капиллярного кровотока

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ТКИМ – толщина комплекса интим-медиа

ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХФ – хроническая фаза
ЦДС – цветное доплеровское сканирование
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭКГ - электрокардиография
ЭТ – эндотелин
АВІ – см. ЛПИ
САVI – индекс сосудистой жесткости
D2 – корреляционная размерность
ELN – Европейское общество LeukemiaNet
Но – относительная энтропия
I – индекс удельного потребления кислорода в ткани
Kv – коэффициент вариации кровотока
M – величина перфузии
Ph – Филадельфийская хромосома
R/S – показатель Херста
Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов