

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

На правах рукописи

НАУМОВА КСЕНИЯ ВИКТОРОВНА

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Самара, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Современные представления о хроническом миелолейкозе.....	13
1.2. Варианты медикаментозного лечения хронического миелолейкоза.....	14
1.3. Особенности осложнений в ходе терапии ингибиторами тирозинкиназ хронического миелолейкоза. Сердечно-сосудистые осложнения.....	19
1.4. Возможные механизмы действия ИТК.....	26
1.5. Понятие о сосудистом эндотелии и его функция.....	28
1.6. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции.....	36
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Дизайн исследования.....	40
2.2. Клиническая характеристика обследованных групп.....	42
2.3. Методы исследования.....	45
2.4. Статистическая обработка данных.....	52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Особенности нарушения липидного и углеводного обменов у больных хроническим миелолейкозом.....	54
3.2. Оценка нарушений микроциркуляции у пациентов с ХМЛ методом лазерной доплеровской флоуметрии.....	75
3.3. Корреляционный анализ результатов лазерной доплеровской флоуметрии.....	83
3.4. Изменения показателей биохимических маркеров повреждения эндотелия у больных ХМЛ.....	85
3.5. Корреляционный анализ результатов биохимического исследования	

маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.....	91
3.6. Клинические примеры.....	100
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания в общей популяции являются основной причиной смерти как у женщин, так и у мужчин [173]. Ежегодно от сердечно-сосудистой патологии умирают 17,3 млн человек, что составляет 31,5% от всех смертей на планете [166].

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 [91]. Пациенты с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний наиболее подвержены связанным с химиотерапией сердечно-сосудистым осложнениям и усугублению ранее имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний [93, 131]. Помимо влияния химиотерапевтического препарата на сердечно-сосудистую систему, некоторые исследования свидетельствуют о том, что само онкологическое заболевание может влиять на функцию миокарда и сосудов [95].

Так, малые молекулы ингибиторов тирозинкиназы произвели революцию в лечении хронического миелолейкоза [206]. Несмотря на то, что препараты ингибиторов тирозинкиназ радикально изменили течение хронического миелолейкоза, они приводят к сердечно-сосудистым и метаболическим осложнениям [223]. По данным популяционного когортного исследования отмечено, что у пациентов с хроническим миелолейкозом в 2 раза чаще развиваются венозные тромбозы в сравнении с общей популяцией [94]. При приеме иматиниба сердечно-сосудистые нежелательные явления развивались у 7,1% (n=39) пациентов (медиана наблюдения 10,9 лет) [211], при использовании дазатиниба частота развития легочной артериальной гипертензии достигала 12,1% [119, 207, 257, 283], плеврального выпота – 28% [155]. 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 [208].

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 [238].

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 [72, 101, 223].

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 центрального доплеровского сканирования брахиоцефального ствола.

4. Определить наиболее значимые прогностические критерии развития нарушений вазорегулирующей функции эндотелия при использовании неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии у больных Ph-позитивным 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 систем 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.

Для достижения цели, поставленной в работе, обследованы 184 пациента с хроническим миелолейкозом в возрасте от 30 до 50 лет, были сформированы следующие группы исследования:

- основная — 120 пациентов с rh-позитивным хроническим миелолейкозом, из них 40 пациентов, принимающие иматиниб в дозе 400 мг/сут. (1 группа наблюдения), 40 пациентов, принимающие дазатиниб 100 мг/сут. (2 группа наблюдения), 40 пациентов, принимающие нилотиниб в дозе 800 мг/сут. (3 группа наблюдения);

- группа сравнения — 40 пациентов, принимающих иматиниб в средней дозе 695 мг/сут.;

- группа контроля — 24 человека с впервые выявленным Rh-позитивным хроническим миелолейкозом.

Диагноз Rh-позитивный хронический миелолейкоз (код по МКБ-10 C92.1), хроническая фаза был верифицирован на основании критериев ELN (2013) и ВОЗ (2008 г.), которые взаимно дополняют друг друга.

Был применен комплекс методов исследований: клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод лазерной доплеровской флуометрии, иммунологических и статистических. На основании оценки полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

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, проявляющейся 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.

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.

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».

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы

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. По теме данной 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. 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.

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).

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о хроническом миелолейкозе

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это первый гемобластоз, описанный у человека. В 1845 году D.Cragie и J.Venett опубликовали данные обследования двух пациентов, у которых наблюдалась нарастающая интоксикация и увеличение размеров селезенки [10, 81]. Спустя 2 года, R. Virchow представил сходную клиническую картину, привел данные макро- и микроскопии при заболевании и предложил для него термин «лейкемия» [311].

Сегодня ХМЛ определяют, как редкое гетерогенное нарушение клональной гематопозитической стволовой клетки, характеризующееся последовательной цитогенетической аномалией (Филадельфийской хромосомой, Ph-хромосомы) и наличием гибридного гена BCR-ABL1 [36, 37, 48, 107].

По имеющимся литературным данным за последние 50 лет ХМЛ ежегодно заболевают 1-1,5 человека на 100 тыс. населения [1]. Согласно статистическим сведениям на 1 июля 2016 года во Всероссийском регистре больных ХМЛ насчитывается 7609 пациентов, а распространенность ХМЛ в различных регионах Российской Федерации составляет от 2,4 случаев на 100 000 населения до 5,54. Преимущественно ХМЛ встречается у людей среднего и пожилого возраста. Пик заболеваемости в России приходится на возраст от 40 до 60 лет [13, 33].

Исследование Peter Novell и David Hungerford в 1960 году привело к открытию Ph-хромосомы, сутью которого является транслокация (9;22) [103, 235]. Механизм происхождения этой специфической хромосомной транслокации до сих пор не ясен [107, 271]. От других миелопролиферативных заболеваний ХМЛ отличает именно наличие Ph-хромосомы.

Вследствие перемещения с 9-й хромосомы части гена ABL на длинное плечо 22-й хромосомы в место нахождения гена BCR образуется химерный ген BCR-ABL, который кодирует онкобелок p210^{bcr-abl}, обладающий высокой тирозинкиназной активностью [50, 169, 219, 289]. Однако в норме ген ABL,

расположенный на длинном плече 9-й хромосомы (9q34) и кодирующий белок p145^{ABL}, и ген BCR, который расположен на участке 22-й хромосомы (22q11) и кодирует белок p160^{BCR}, участвуют в регуляции нормальной жизнедеятельности клетки, в том числе и в регуляции процессов пролиферации и апоптоза [18, 23, 219].

Патологическая тирозинкиназа (ТК) снижает чувствительность клетки к стимулам проапоптоза и активирует белки антиапоптотического пути (Jak-Stat, P13, Akt) [46, 50], поэтому вследствие увеличения пролиферации патологических клеток и ингибирования апоптоза наблюдается неконтролируемый рост клеточной массы, увеличение пула патологически измененных клеток и замещение нормального кроветворения [28, 50, 154].

По мере прогрессирования ХМЛ проходит 3 фазы: хроническую (ХФ), акселерации (ФА) и фазу бластного криза (БК) — терминальную. Симптомы заболевания не являются сугубо специфичными, их объединяют в синдромы: анемический, геморрагический, опухолевой пролиферации, опухолевой интоксикации и синдром тромботических осложнений [31, 36, 37, 57]. В 94% случаев заболевание выявляют в хронической фазе [16].

В качестве диагностики первым делом исследуют показатели периферической крови, затем с помощью цитогенетического анализа костного мозга определяют наличие Ph-хромосомы, и, наконец, подсчитывают количество транскриптов гена BCR-ABL1 в периферической крови и костном мозге методом ПЦР. Для обнаружения гибридного гена BCR-ABL1 так же используется более чувствительный метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [8, 14, 39, 107]. С целью мониторинга и контроля показателей используют перечисленные выше методы. В настоящее время проводят также молекулярный мониторинг [41, 78, 318].

1.2. Варианты медикаментозного лечения хронического миелолейкоза

Попытки улучшить качество жизни путем контроля симптомов ХМЛ,

возможно начались с использования препаратов мышьяка Thomas Fowler в 1865 и Arthur Doyle в 1882 и продолжались в первой половине 20-го века лучевой терапией селезенки в 1902 году, бензолом в 1935 году, бусульфаном, который был представлен в Лондоне D.Galton в 1953 году [114], уретаном в 1956 и лейкаферезом в 60-х [225]. В середине 60-х бусульфан был заменен на гидроксимочевину, ингибитор рибонуклеотид-редуктазы. Рандомизированные исследования подтвердили превосходство гидроксимочевины. Но ни одно лекарство не могло уменьшить соотношение Ph-позитивных клеток или продлить общую выживаемость [258]. Интерферон- α (IFN α) введен в клиническую практику в середине 80-х годов и показал большую эффективность, несмотря на частые побочные эффекты, такие как гриппоподобные симптомы и недомогание [175]. В начале 90-х несколько рандомизированных исследований, сравнивавших IFN α или IFN- α -n1 (вениферон) с гидроксимочевой или бусульфаном продемонстрировали и гарантировали улучшение общей выживаемости на 2-3 года с IFN α [68, 198, 259]. Французское исследование, сравнивающее цитарабин и IFN-2b, подтвердило этот факт [199]. Впоследствии IFN α , один или в сочетании с цитарабином, заменил гидроксимочевину как предпочтительная терапия для ХМЛ в ХФ [70].

Открытие в 1996 году того факта, что активность киназы может быть фармакологически ингибирована модифицированным 2-фениламинопиримидином «вымостило дорогу» к успешному представлению иматиниба (также известный как STI571, гливек®) в качестве начального перорального лечения для пациентов с впервые выявленным ХМЛ [137]. Иматиниб, относящийся к первому поколению ИТК, длительно снижает количество Ph-позитивных клеток в ХФ при применении в суточной дозе 400 мг и улучшает десятилетнюю выживаемость с 20% при применении гидроксимочевины до 83% [156].

Иматиниб ингибирует ферментативное действие активированной BCR-ABL1 ТК путем соединения с аденозинтрифосфатным блоком. Это препятствует способности энзима к фосфорилированию и активации каскада эффекторных

молекул, которые служат причиной лейкомоидного фенотипа. Препарат также связывается со смежной частью киназной области особым способом, который удерживает ABL-активационную петлю онкобелка путем инактивации конфигурации [89, 125, 315]. Международное рандомизированное исследование IFN α и STI571 (IRIS) продемонстрировало, что иматиниб индуцирует «лучший кумулятивный» цитогенетический ответ, равный уменьшению уровня транскрипции BCR-ABL1 на «2-log» (логарифм) у 82% всех ранее неизлечимых пациентов с ХМЛ в ХФ [70, 174].

Однако иматиниб далек от совершенства. После шести месяцев терапии только 60% пациентов остаются на стандартных ежедневных дозах в 400 мг. В связи с толерантностью к лекарству и появлением резистентности около 40% стали получать альтернативное лечение или более высокие дозы иматиниба [106, 192, 255]. Поскольку подавляющее большинство случаев обусловлено точечными мутациями, были предприняты попытки к разработке следующего поколения ИТК и других альтернативных лекарственных средств [34, 51, 270]. Начальные попытки сфокусированы на втором поколении ИТК: нилотинибе и дазатинибе [167].

Нилотиниб (AMN107) был смоделирован как химическая модификация иматиниба при попытке повысить его селективность и активность. Нилотиниб обладает малой активностью против киназ KIT и PDGFRA/B, ингибирующихся иматинибом [99]. Подобно иматинибу, он действует как АТФ-конкурентный ингибитор, связываясь с закрытой структурой домена ABL1 киназы, но с более высоким аффинитетом. Исследования *in vitro* показывают, что нилотиниб приблизительно в 30-50 раз более эффективен, чем иматиниб, а также активен среди 32 из 33-х резистентных к иматинибу клеточных линий с мутацией BCR-ABL1. Но, как и иматиниб, не действует на T315I мутацию [111].

Дазатиниб (BMS-354825), триазоло-карбоксамид, не похож по структуре на иматиниб. Он связывается с доменом ABL1-киназы независимо от строения

активационной петли [116, 299]. Дазатиниб является меньшей молекулой по сравнению с иматинибом, он устанавливает меньшее взаимодействие с мишенями: исследования ядерного магнитного резонанса свидетельствуют о том, что дазатиниб очень сильно связывает BCR-ABL как в активных, так и в неактивных конформациях [232]. Препарат также ингибирует несколько киназ из группы Src-киназ, что вовлекает в передачу сигнала лимфоидные клетки и приводит к NK-клеточной экспансии. Доклинические исследования показали, что дазатиниб в 300 раз сильнее, чем иматиниб, и активен при 18 из 19 иматиниб-резистентных BCR-ABL1 мутациях, кроме T315I [111].

В рандомизированном исследовании «Оценка эффективности и безопасности нилотиниба для впервые выявленных пациентов» (ENESTnd) нилотиниб в двух ежедневных дозировках 300 мг и 400 мг сравнивали с иматинибом в ежедневной дозе 400 мг, по уровню достижения молекулярного ответа MR³ за 12 месяцев в качестве первичной конечной точки. ENESTnd представил более высокий уровень молекулярного ответа MR³ за 12 месяцев для обеих дозировок нилотиниба в сравнении с иматинибом (44% и 43% против 22%, $p < 0,001$) [208, 230].

В протоколе «Исследование дазатиниба в сравнении с иматинибом для пациентов, не получавших лечения ранее» (DASSION) дазатиниб протестирован в ежедневной дозировке 100 мг. Первичной конечной точкой явилось достижение цитогенетического ответа за 12 месяцев [123, 155]. DASSION показал, что дазатиниб достигал цитогенетического ответа чаще в сравнении с иматинибом (77% против 66%, $p = 0,007$). Обоим лекарственным средствам в 2010 году предоставили лицензию для использования в первой линии для пациентов с ХМЛ в хронической фазе [107].

Третье лекарственное средство второго поколения ИТК – бозутиниб (SKI-606), пероральный двойной ABL1 и SRC ингибитор. По химической структуре отличен от дазатиниба и иматиниба, эффективен по отношению к некоторым киназным доменным мутациям, устойчивым к иматинибу, нилотинибу или

дазатинибу [165]. Во II фазе исследования бозутиниба в ежедневной дозе 500 мг у пациентов с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, цитогенетический ответ составлял 47%, общая выживаемость за 2 года – 88%. В группе пациентов резистентных к иматинибу – результат намного выше – 98% [84, 85, 105, 209, 276]. В исследовании «Эффективность и безопасность бозутиниба у впервые выявленных пациентов с ХМЛ» (BELA) уровень молекулярного ответа MR³ в течение 12 месяцев возникал у 41% пациентов на бозутинибе по сравнению с 27% на иматинибе [87]. Кроме того, риск трансформации в прогрессирующую стадию был значительно ниже у бозутиниба [86, 108].

Понатиниб (AP24534) – ИТК третьего поколения, в котором метилимидазольная группа иматиниба заменяется метилпиперазиновой частью и пиридин-пиримидиновая группа нилотиниба. Терминальная часть представлена имидазо[1,2-b]пиридазином, в связи с чем мутации BCR-ABL1 оказывают меньшее влияние на эффективность препарата [128]. Препарат ингибирует множество различных киназ [168, 252], что было первоначально разработано для пациентов с мутацией T315I [79, 113]. Исследование III фазы «Оценка понатиниба в сравнении с иматинибом при ХМЛ» (EPIC), показало, что препарат приводит к высоким уровням раннего молекулярного ответа и MR³ в сравнении с иматинибом [147]. Несмотря на серьезные риски нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и приостановку использования препарата в 2013 [261, 257], в начале 2014, понатиниб повторно релицензирован исключительно для лечения взрослых пациентов с T315I-позитивных ХМЛ во всех фазах.

В 2014 году получил лицензию омецетаксин – полусинтетический растительный алкалоид, повышающий апоптоз клеток ХМЛ, для использования у пациентов с ХМЛ во всех фазах у при резистентности или непереносимости двух и более препаратов группы ИТК [237].

В настоящее время в клинических исследованиях тестируется препарат, активный в отношении T315I субклона – HS438 [183]. Также активно исследуются другие молекулы: бафетиниб, ребастиниб, тозасертиб, данусертиб, HG-7-85-01,

GNF-2 и -5 [56, 221, 245, 246, 270].

Таким образом, лечение ХМЛ включает выбор трех препаратов в первой линии (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб) для приема внутрь и двух эффективных препаратов последующих линий (бозутиниб, понатиниб), которые должны быть назначены с учетом выделения групп риска, сопутствующих заболеваний, списка побочных эффектов и генотипа BCR-ABL1 [17, 162, 254].

1.3. Особенности осложнений в ходе терапии ингибиторами тирозинкиназ хронического миелолейкоза. Сердечно-сосудистые осложнения

Успешное фармакологическое лечение ХМЛ в настоящее время обеспечивает пациентам нормальное качество жизни, но клиническая необходимость продолжительного ежедневного лечения в течение многих лет сопровождается длительными побочными эффектами [30, 122, 226, 231]. Трудно сказать, почему только у некоторых пациентов развиваются возможные НЯ. Это может быть связано со многими факторами, включая полиморфизмы генов, которые влияют на выведение и метаболизм ИТК [6, 291].

Европейское общество LeukemiaNet (ELN) в 2016 году представило полный список НЯ, возникающих в течение лечения ХМЛ. Недостатком данного списка является отсутствие рекомендаций по ранней диагностике возможных осложнений со стороны внутренних органов и систем организма, и, в частности, развития эндотелиальной дисфункции [149].

Наиболее полная информация о побочных эффектах, их типе, частоте, времени возникновения и тяжести проявления за долгое время наблюдения доступна для иматиниба. Рабочая группа по ХМЛ Европейской ассоциации лейкозов выяснила, что отсроченное возникновение возможно для каждого побочного эффекта [275].

Независимо от дозы иматиниба текущие исследования по безопасности доказывают потенциально серьезные побочные эффекты после в основном 10 или более лет постоянного приема. Например, сонливость, тошнота, головные боли,

различные кожные проявления (включая синдром Стивена-Джонса), инфраорбитальный отек, боли в костях, общая задержка жидкости в организме возникают обычно в течение первых двух лет от начала терапии иматинибом в дозе 400 мг и относительно легко корригируются и являются потенциально обратимыми [226].

В 2006 г. появились данные о возможности возникновения сердечно-сосудистой токсичности в ходе терапии иматинибом [92]. Однако результаты долгосрочного исследования IRIS это не подтвердили. Сердечно-сосудистые НЯ наблюдались у 7,1 % (n = 39) пациентов при медиане наблюдения 10,9 года [211].

Более частым побочным эффектом нилотиниба является миелосупрессия. Также у пациентов возникали головные боли, зуд и высыпания, артралгии, задержка жидкости, как правило, в плевральной полости, реже в перикарде и другие редкие эффекты, метаболические эффекты включали гипергликемию [229]. Согласно длительному наблюдению, наибольшее влияние нилотиниб оказывает на сердечно-сосудистую систему, преобладает поражение периферических артерий [280]. В 2011 г. впервые была описана сердечно-сосудистая токсичность нилотиниба [256]: описано 3 случая развития периферической артериальной окклюзионной болезни (ПАОБ). В другом исследовании при ретроспективном анализе облитерирующие заболевания конечностей обнаруживались у 6,2 % пациентов [280]. В исследовании ENESTnd по итогам 5-летнего наблюдения пациентов с ХМЛ отмечена более высокая частота развития сердечно-сосудистых НЯ в группе пациентов, принимавших нилотиниб, по сравнению с больными, получавшими иматиниб. Ишемические цереброваскулярные события, ИБС и ПАОБ были зарегистрированы у 13,4%, 7,5% и 2,1% пациентов, которые принимали нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматиниб 400 мг 1 раз в сутки соответственно. ПАОБ наблюдались у 2,5%, 2,5% и 0% пациентов в тех же терапевтических группах соответственно. Артериальная гипертензия (АГ) любой степени тяжести отмечалась у 8,3%, 10,4% и 4,3% пациентов, принимавших нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматиниб

400 мг 1 раз в сутки соответственно. Из них АГ III–IV степени тяжести была зарегистрирована у 1,1, 1,4 и 0,4 % пациентов при терапии нилотинибом 400 мг 2 раза в сутки, 300 мг 2 раза в сутки и иматинибом 400 мг 1 раз в сутки соответственно [5, 208].

В подгруппе лечения дазатинибом наиболее часто встречались гематологические побочные эффекты [210]. Негематологические побочные эффекты были схожи с эффектами нилотиниба [15]. Данные французского реестра сообщают о том, что, по меньшей мере, у 0,45% больных ХМЛ была обнаружена легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), которая была связана с приемом дазатиниба [257]. После 5 лет наблюдения в исследовании DASISION отмечена уже большая частота возникновения ЛАГ — в 5 % случаев. Также у 5 % пациентов по результатам этого исследования имели место артериальные ишемические поражения [155]. По данным 7-летнего наблюдения пациентов с ХМЛ, в исследовании CA180-034, в котором дазатиниб использовался в качестве второй линии терапии, частота ЛАГ составила 2,4 % [119]. В исследованиях корейских авторов частота ЛАГ при применении дазатиниба была 12,1 [283] и 9,8 % [207] при первой и второй линиях терапии дазатинибом соответственно. В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. по диагностике и лечению ЛАГ дазатиниб отнесен к группе препаратов с установленным вероятным влиянием на развитие ЛАГ [32]. Еще одним впервые описанным в клинических исследованиях НЯ терапии дазатинибом, предположительно связанным с изменением проницаемости сосудов, является плевральный выпот (ПВ). По данным исследования DASISION, при применении дазатиниба 100 мг 1 раз в сутки ПВ зарегистрирован у 28 % пациентов [155]. При сопоставлении результатов применения разных доз и режимов дазатиниба в исследовании CA180-034 установлено, что частота развития ПВ наибольшая при приеме дазатиниба в дозе 140 мг 2 раза в сутки.

Особое внимание заслуживают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и метаболические НЯ, приводящие к развитию атеросклероза. Среди них в рекомендациях ELN перечислены [149]: ИБС и цереброваскулярные

заболевания, периферическая артериальная окклюзионная болезнь, нарушение кардиального ритма, артериальная гипертензия, плевральный выпот, артериальная легочная гипертензия, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

В настоящее время опубликованных данных о ИБС и цереброваскулярных заболеваниях у пациентов, получающих ИТК, недостаточно. Однако при приеме любого доступного препарата первой линии (иматиниб, нилотиниб и дазатиниб) данные патологии у пациентов наблюдались с похожей частотой. Принимая во внимание похожие патогенезы ПАОБ, ИБС и цереброваскулярные заболевания, гематологи, назначая понатиниб и нилотиниб должны осознавать высокий кардиоваскулярный риск этих препаратов, и они должны быть использованы с осторожностью [149].

Хотя данные о прямом сравнении между ИТК второго поколения и данные, предоставленные рандомизированными исследованиями между ИТК второго поколения и иматинибом отсутствуют, предполагается, что самый большой риск возникновения ПАОБ у понатиниба и нилотиниба. И у нилотиниба, и понатиниба, более высокие дозы возможно ассоциированы с большим риском [55, 231, 277]. У пациентов с быстрым развитием ПАОБ имеются предшествующие факторы кардиоваскулярного риска. Несмотря на то, что значительное большинство документальных случаев ПАОБ возникают в течение первых 48 месяцев терапии, самый ранний отмечен через 4 месяцев, самый поздний – через 5 лет [244, 262].

Поскольку ПАОБ могут быть необратимы, важна профилактика и ранее выявление. Факторы кардиоваскулярного риска перед началом и в течение терапии ИТК, должны быть отмечены согласно национальным или международным руководствам и должны включать пальпацию периферического пульса [148]. Авторы рекомендаций LeukemiaNet 2016 настоятельно советуют определять лодыжечно-плечевой индекс или выполнять дуплексную ультразвукографию для определения асимптоматической ПАОБ у всех впервые выявленных пациентов с ХМЛ старше 65 лет и у более молодых пациентов с имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска или симптомами,

напоминающими перемежающую хромату [215]. Рекомендуется достижение нормализации основных параметров: глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов и креатинин и контроль этих параметров каждые 6-12 месяцев, когда терапевтический режим включает понатиниб или нилотиниб. При необходимости пациентам показана консультация сосудистого хирурга [149].

Первоначальные данные говорили об иматиниб-зависимом повреждении кардиомиоцитов *in vitro* [92], но клинические исследования, включившие несколько тысяч пациентов, не показали большое количество случаев развития кардиомиопатии у пациентов, принимавших ИТК не только с ХМЛ, но и с гастроинтестинальной стромальной опухолью, которые также поддаются ИТК терапии [58, 300]. Клинические исследования с нилотинибом и дазатинибом также не обнаружили прямой кардиотоксический эффект [134, 208].

ИТК имеют способность удлинять интервал QT, однако данный эффект *in vivo* описывался преимущественно при приеме иматиниба и нилотиниба. Результаты исследования QT у здоровых добровольцев продемонстрировали связь между концентрацией нилотиниба в сыворотке и удлинением интервала QT [194].

В качестве одного из признаков кардиальной дисфункции служит появление периферического отека. Однако, в большинстве случаев, задержка жидкости не связана с кардиологической дисфункцией и в норме корректируется и обратима при приеме диуретиков. В настоящее время нет необходимости мониторировать функцию сердца в течение терапии иматинибом. Для дазатиниба, нилотиниба и бозутиниба необходима предосторожность, поскольку есть сообщения о возможном развитии кардиальных осложнений. ЭхоКГ неэффективна в обнаружении субклинических поражений [238]. Разумно рекомендовать ЭКГ перед началом терапии любым ИТК.

АГ развивалась в 9% случаев у пациентов, принимающих препарат в течение 12 месяцев, процент тяжелой степени составил 2%. Согласно международным руководствам важно раннее выявление и коррекция АГ [149].

В настоящее время риск возникновения плевральных выпотов существует при приеме всех ИТК, используемых в качестве терапии ХМЛ первой линии (иматиниб, дазатиниб и нилотиниб). Общие симптомы выпота включают клинически значимый сухой кашель, недомогание, боль в груди, диспноэ [247, 249].

При лечении иматинибом случаи перикардального выпота, ассоциированные с прогрессирующими фазами заболевания или высокими дозами иматиниба (более 400 мг в сутки) описывались редко [250]. Риск ПВ в первой линии также очень низкий [231]. При приеме дазатиниба у пациентов, резистентных к иматинибу, возникновение зарегистрированных плевральных выпотов варьирует от 14% до 39% и выше в более прогрессирующих фазах [121, 242, 284]. Частота возникновения колеблется от дозы независимо от фазы заболевания [118]. В исследовании DASSION в течение 5 лет изучения, возникновение ПВ отмечалось в 28% случаев по сравнению с 1% при приеме иматиниба [134]. Риск появления ПВ при лечении пациентов дазатинибом не уменьшается со временем [248]. Кроме того, рецидив ПВ происходит приблизительно в 70% всех случаев. Большинство ПВ характеризуются как выпоты легкой или умеренной степени тяжести, только в 4% случаев отмечается тяжелая и очень тяжелая степень. У пациентов, лечившихся бозутинибом во второй линии, ПВ обнаруживается у 4% в течение двух лет [276].

Во второй линии лечения с дазатинибом среднее время появления ПВ – 5-11 месяцев, но они могут появиться после 3-х лет [117, 196]. При использовании в терапии первой линии среднее время возникновения – 10 месяцев, и большее число ПВ (89%) возникают более чем через 8 недель после лечения; ПВ может возникать во время всего периода лечения [159, 248].

При терапии первой линии сопутствующие кардиоваскулярные заболевания и АГ являются самыми распространенными провоцирующими факторами ПВ. Как факторы риска также идентифицировались прогрессирующие фазы,

гиперхолестеринемия, анамнез предыдущих аутоиммунных расстройств и кожная сыпь [247, 249]. Более возрастные пациенты больше подвержены ПВ. У пациентов старше чем 60 лет в сочетании с сопутствующими легочными заболеваниями начальная ежедневная доза дазатиниба (140 мг против 100мг) и более высокий коморбидный индекс ассоциированы с ПВ [100, 196].

ЛАГ отмечается при приеме дазатиниба в 0,45% случаев и среднем возникает в 34 месяца (от 8 до 48 месяцев). При диагнозе ЛАГ у большинства пациентов отмечались тяжелые клинические, функциональные и гемодинамические признаки недостаточности, которые требуют вазоактивных препаратов и лечения в отделении интенсивной терапии. Клинические и функциональные улучшения обычно проявляются после прекращения приема дазатиниба [160, 257, 260, 267].

В исследовании ENESTnd в первой линии терапии сравнивались нилотиниб и иматиниб, выявлено, что прием препаратов был ассоциирован с гиперхолестеринемией у 22% и 3% соответственно. Отмечено, что иматиниб так же может снижать общий уровень холестерина и триглицеридов (ТГ) [69, 112, 189]. Не было случаев гиперхолестеринемии степени 3-4 при применении обоих ИТК [112]. В недавнем небольшом исследовании, среднее повышение ХС-ЛПНП после лечения нилотинибом было 33 мг/дл в течение 3 месяцев. Среднее понижение ТГ было в той же амплитуде за тот же промежуток [133]. У 12% пациентов в 1-ой фазе исследования эффективности понатиниба отмечена гипертриглицеридемия, однако никто из пациентов не достигал степени 3-4 [251]. В настоящее время данных о влиянии на липидный обмен дазатиниба или бозутиниба нет.

Увеличение уровня холестерина при применении нилотиниба расценивалось как ранний побочный эффект и было ассоциировано с ПАОБ [133, 178, 256].

У пациентов, устойчивых или нечувствительных к иматинибу и получавших нилотиниб, отмечена 3-4 степень гипергликемии в 12% случаев в ХФ и 6,7% при прогрессии ХМЛ [152, 193]. В исследовании ENACT гипергликемия возникала на 7й день от начала приёма нилотиниба со средним повышением в 21й день [71].

Рандомизированные исследования показали, что при терапии первой линии возникновение гипергликемии 3-4 степени при приеме нилотиниба возникает примерно в 6% случаев против 0% при иматинибе [231]. После 3 лет приема нилотиниба у пациентов с нормальным уровнем глюкозы, исключая пациентов с сахарным диабетом в анамнезе, в 20,1% случаев развился сахарный диабет по сравнению с 8,9% случаев при приеме иматиниба [195]. Напротив, дазатиниб показал уменьшение уровня глюкозы натощак [136, 153]. В случае постоянного уровня глюкозы выше чем 7 ммоль/л или уровень гликированного гемоглобина выше чем 6,5%, рекомендуется временное снижение дозы или отмена препарата и направление к специалисту.

Нет абсолютного противопоказания против использования любого ИТК при наличии сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний. Однако наиболее предпочтительными вариантами в качестве терапии первой линии у пациентов с ХМЛ в хронической фазе с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний являются иматиниб или дазатиниб. В этом случае назначение нилотиниба рекомендовано только после тщательного анализа факторов риска, тяжести сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и ожидаемого эффекта от лечения ХМЛ. При низком или умеренном кардиоваскулярном риске могут использоваться любые ИТК.

1.4. Возможные механизмы действия ИТК на сердечно-сосудистую систему

ТК представляют собой белки, активация которых приводит к фосфорилированию ключевых субстратов внутри клетки. Существуют две группы ТК: трансмембранные белковые рецепторы, рецепторные протеинкиназы и внутриклеточные сигнальные преобразователи, нерцепторные ТК [306]. Когда эти белки мутированы или значительно повышены уровни их экспрессии, их активация может приводить к повышенной пролиферации, ангиогенезу и ингибированию апоптоза, тем самым придавая клетке злокачественный фенотип

[238]. По этой причине в последние 10 лет киназы стали ключевыми терапевтическими мишенями в области онкологии [171], и интенсивно развиваются как малые, так и крупные молекулы ингибиторов для киназных мишеней.

ИТК представляют собой небольшие молекулы, которые влияют на активность киназы. Они имеют очень высокое сродство к аденозинтрифосфатному (АТФ) связывающему карману ТК и действуют путем ингибирования переноса фосфатной группы из АТФ в остаток тирозина. ИТК ингибируют ТК в раковых и нераковых клетках [203]. Их действие на нормальные ткани объясняет их побочные эффекты; наиболее частыми побочными эффектами являются диарея и сыпь. Хотя сердечно-сосудистая токсичность встречается реже, ее диагностика на ранних стадиях более серьезна и трудна [238].

Некоторые из основных сигнальных путей, предназначенных для лечения рака, также играют важную роль в нормальной сосудистой функции и гомеостазе. Так, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует дозозависимое снижение артериального давления [59] путем стимуляции секреции вазодилататоров, включая оксид азота (NO) и простациклин из сосудистых эндотелиальных клеток [253].

Каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) играет важную роль в сосудистой системе. PI3K работает ниже VEGF, чтобы положительно регулировать NO-синтазу и последующее продуцирование NO. Напротив, Rho киназа (ROK) участвует в поддержании сосудистого сопротивления путем ингибирования АКТ и, следовательно, подавления образования NO [222].

Существует вероятность того, что посредством индуцированной лекарственными средствами модуляции сосудистой физиологии, как вторичный результат происходит снижение фракции выброса (ФВ), а не через прямое лекарственное воздействие на кардиомиоциты [253].

Было изучено влияние нилотиниба *in vitro* на эндотелиальные клетки пупочной вены, коронарных артерий и микроциркуляторного русла человека для

установления патогенеза развития окклюзионных и тромботических осложнений при его применении. Выявлено, что данный препарат угнетает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток в зависимости от дозы в разной степени. Эксперимент над мышами с применением нилотиниба продемонстрировал высокую частоту снижения перфузии конечностей и развитие некроза тканей. Таким образом, авторы эксперимента предположили, что развитие тромбозов при использовании нилотиниба может объясняться влиянием препарата на эндотелиальные клетки, развитием проатерогенного и антиангиогенного действия [308].

1.5. Понятие о сосудистом эндотелии и его функция

Эндотелий представляет собой монослой эндотелиальных клеток, который выстилает внутреннюю поверхность сосудистого просвета между текущей кровью и сосудистыми гладкомышечными клетками [204]. Эндотелий имеет толщину ≤ 1 мкм и покрывает площадь поверхности 4000 м^2 на всем протяжении циркуляции [102]. Эндотелиальные клетки являются многофункциональными. Они отвечают за широкий круг жизненно важных функций, включая поддержание тонуса сосудов, текучести и проницаемости крови [67, 102]. Эндотелий также отвечает за регуляцию воспалительных реакций, гемостаза/тромбоза, фибринолиза и ангиогенеза [102, 204].

Эндотелиальные клетки регулируют различные патофизиологические процессы путем синтеза и секреции различных молекул, относящихся к крови и/или к внеклеточному матриксу [202]. Например, в вазоконстрикции участвуют молекулы, такие как ангиотензин II, тромбоксан A₂ (ТХА₂), эндотелин-1 (ЭТ-1) и простациклин H₂, а молекулы оксида азота (NO), гиперполяризующего фактора и брадикинина вносят вклад в вазодилатацию [204]. Тонкий баланс между этими секретруемыми молекулами имеет решающее значение для правильного функционирования эндотелия, а дисбаланс может способствовать нарушению в сосудистой авторегуляции и влиянию на структурную и функциональную

целостность кровообращения [202].

Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) можно охарактеризовать как уменьшение продукции и/или доступности NO, а также дисбаланс между вазодилататорами, полученными из эндотелия, и вазоконстрикторами. Это процесс, учитывающий риск сердечно-сосудистых заболеваний и предшествующий развитию атеросклероза, который в свою очередь является основной причиной нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сердечной смерти [172, 204]. ЭД происходит в условиях высокого уровня холестерина и глюкозы в крови, резистентности к инсулину и в условиях повышенного окислительного стресса [142].

В эндотелии NO синтезируется из L-аргинина с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [305]. После синтеза NO диффундирует по мембранам эндотелиальных клеток и входит в сосудистые гладкомышечные клетки, где активирует гуанилатциклазу, что приводит к возникновению внутриклеточного циклического гуанозин-3',5-монофосфата (цГМФ), который опосредует биологические действия NO, включая контроль тонуса сосудов и агрегации тромбоцитов [184]. Сдвиговое напряжение является решающим фактором активации eNOS в физиологических условиях. Другие сигнальные молекулы, такие как брадикинин, аденозин, VEGF и серотонин, также приводят к активации eNOS [74].

Для большинства механизмов патогенеза ЭД, предложенных в многочисленных исследованиях, характерны окислительный стресс и воспаление [96, 236, 312]. В частности, инактивация NO окислительными ферментными системами, такими как NADPH-оксидаза, ксантинооксидаза, циклооксигеназы, и множество других приводит к ЭД через повышенный уровень супероксидного аниона (O_2^-) [96]. Расщепление eNOS является другим механизмом ЭД, который приводит к увеличению синтеза O_2^- вместо синтеза NO. Окислительная стресс-индуцированная ЭД является основной проблемой, наблюдаемой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [268]. Многие исследования

продемонстрировали роль воспаления в ЭД, которая лежит в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, ЭД может также индуцироваться многими факторами, такими как употребление пищи, наркотиков, старение, повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови [177, 279]. Кроме того, динамика жидкости в областях ветвления или искривления сосудов приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и старению эндотелиальных клеток, что в свою очередь, приводит к развитию атеросклероза [142]. Известно, что несколько классов препаратов, включая противоопухолевые, индуцируют ЭД. Например, доксорубин приводит к ЭД VEGF-зависимым способом [220, 309].

Гомоцистеин является побочным продуктом многочисленных биологических процессов в организме человека и, будучи повышенным, может быть связан с тяжелым атеросклерозом и тромботической окклюзией [88]. Гипергомоцистеинемия может индуцировать увеличение NO, ЭТ-1 и других воспалительных маркеров [115]. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся во время метаболизма метионина в цистеин. Повышение уровня циркуляции гомоцистеина обычно признается как независимый фактор риска развития коронарного, церебрального и периферического атеросклероза [143, 216]. Уровень гомоцистеина является значительным предиктором смертности, особенно у пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий [266, 314].

Многие эффекты гомоцистеина обусловлены высокой реакционной способностью его сульфгидрильной группы [180]. Реактивные виды кислорода, генерируемые автоокислением тиола (-SH), необходимы для индуцированной гомоцистеином пролиферации В-лимфоцитов и восприимчивости к воспалительной прогрессии атеросклеротических поражений [139]. Гипергомоцистеинемия увеличивает экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и E-селектина. Это приводит к усилению адгезии моноцитов к артериальному

эндотелию и может способствовать развитию атеросклероза путем облегчения проникновения моноцитов / макрофагов в артериальную стенку [197]. Эндотелиальные клетки особенно уязвимы для гипергомоцистеинемии. Кроме того, гомоцистеин вызывает окислительный стресс, воздействуя на клеточное дыхание, приводя к окислению холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и других компонентов бляшек, усиливая высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления и клеточного деления [212]. Гомоцистеин также подавляет сосудорасширяющее действие оксида азота (NO) путем образования S-нитрозомоцистеина, что приводит к ЭД [65]. Наличие гипергомоцистеинемии и ЭД может вызвать увеличение уровня асимметричного диметиларгинина в плазме, который ингибирует продукцию NO и способствует «расщеплению» eNOS, тем самым увеличивая производство супероксида и других видов реакционноспособного кислорода, что, в свою очередь, может дополнительно снизить биодоступность NO [294].

Увеличение концентрации гомоцистеина вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и активирует развернутый белковый ответ, который может приводить к гибели клеток [218]. Кроме того, гомоцистеин активирует металлопротеиназы и индуцирует синтез коллагена, что приводит к снижению сосудистой эластичности [182]. В дополнение к нарушению функции эндотелия гомоцистеин вызывает сосудистую гипертрофию и ремоделирование, ухудшает сосудистые свойства и повышает жесткость артерий и артериол [64]. Доказано, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток, приводя к некоторым взаимодействиям с тромбоцитами, факторами свертывания крови и липидами [181], и может способствовать опосредованному LDL-окислению макрофагами, что приводит к образованию пенных клеток и развитию атеросклероза [127].

Мощным вазоконстриктором, идентифицированным на сегодняшний день, является ЭТ-1, впервые описанный в 1985 году Hickey и др. (1985) [98]. Структура этого фактора была определена в 1988 году Yanagisawa et al. (1988) [54]. ЭТ-1

приводит к чрезвычайно сильному сокращению *in vitro* артерий и вен человека. В экспериментальном исследовании выявлен прессорный эффект ЭТ-1 более 1 часа. В исследовании *in vivo* действие ЭТ-1 включало в себя очень сильное сокращение коронарных артерий, достаточное для остановки сердца [292].

ЭТ-1 рассматривается как исходное соединение семейства, содержит 21 аминокислоту со свободным аминоконцом и С-концевой карбоновой кислотой [298]. ЭТ-1 является одним из очень немногих вазоактивных пептидов с установленной структурой, которая позволила раскрыть значимость молекулы в механизме нарушения функции эндотелия при различных заболеваниях [290].

ЭТ-1 является наиболее распространенной изоформой в сердечно-сосудистой системе человека. Считается, что основным источником продукции являются сосудистые эндотелиальные клетки, хотя пептид продуцируется эпителиальными клетками, например, в легких, почках и толстой кишке; макрофагами и моноцитами и некоторыми нейронами. Однако большая часть информации о синтезе ЭТ-1 была представлена из исследования эндотелиальных клеток. ЭТ-1 был обнаружен в эндотелиальных клетках во всех типах сосудов (в крупных артериях, артериях сопротивления (способствующих поддержанию артериального давления), крупных венах и венулах). ЭТ-1, вероятно, присутствует и играет роль в контроле перфузии каждого органа в организме [144].

ЭТ-1 синтезируется и непрерывно высвобождается из эндотелиальных клеток. Уровень предшественника препроэндотелина (препроЭТ-1) зависит от уровня его мРНК, который изменяется под воздействием физических и химических факторов в физиологических и патофизиологических условиях (например, напряжение сдвига, гипоксия, тромбин и вазоактивные факторы, такие как ангиотензин II [145]. В сосудистой сети напряжение сдвига имеет решающее значение для определения баланса между выработкой ЭТ-1 и NO [158]. Удаление 17-ти аминокислот сигнальной пептидазой приводит к образованию проЭТ-1 [135, 303].

Биосинтез промежуточного 39-аминокислотного «большого ЭТ» из проЭТ-1

путем протеолитического расщепления и образование зрелого 21-аминокислотного пептида происходит с помощью эндотелин-превращающих ферментов: 1 (ECE-1) и 2 (ECE-2) [135, 141]. ECE-1 проявляет максимальную активность при $pH=7,0$. ECE-2 так же эффективно преобразует большой ЭТ-1 [129, 185], но при кислом $pH=5,5$, что способствует внутриклеточной локализации и потенциальной роли в условиях низкого pH , например, при ишемии [272].

ЭТ-1 локализован вместе с ECE-1 и ECE-2 в специализированных гранулах хранения Вайбель-Палада, которые являются уникальными для эндотелиальных клеток и являются неотъемлемым компонентом регулируемого пути. Эти структуры дегранулируются после внешнего физиологического или патофизиологического стимула (химического или механического), высвобождая ЭТ-1 для дальнейшей вазоконстрикции [273, 274]. Большой ЭТ-1, который ускользнул от преобразования в ЭТ-1 в эндотелиальных клетках, может быть обнаружен в плазме. Учитывая большой объем гладкой мускулатуры по сравнению с монослоем эндотелия, гладкомышечные клетки могут быть более важным источником ЭТ-1 в патофизиологических условиях. Обычно в плазме крови уровни ЭТ-1 составляют 5 пмоль/л [60], тогда как большой ЭТ-1 обнаруживается при 1 пмоль/л в плазме [278].

Исследования ЭТ-1 при хронической сердечной недостаточности показали увеличение его уровня, что коррелировало с плохим функциональным состоянием и более низкой выживаемостью [224].

В экспериментах на животных показано, что ЭТ-1 является провоспалительным, способствует ЭД и участвует в развитии атеросклероза [126, 146].

ЭТ-1 является ключевым медиатором ЛАГ, приводящим к патологическим изменениям в легких, которые приводят к ремоделированию легочных сосудов [132]. Эффекты ЭТ-1 опосредуются через два подтипа ЭТ-рецептора, ЕТА и ЕТВ, к которым ЭТ-1 связывается с высокой аффинностью [190]. ЕТА-рецепторы обнаруживаются в клетках гладкой мускулатуры, тогда как рецепторы ЕТВ

расположены как в эндотелиальных клетках, так и в клетках гладкой мускулатуры. ЭТ-1, высвобождаемый из эндотелия, действует в основном на клетки гладкой мускулатуры, вызывающие вазоконстрикцию и пролиферацию, на фибробласты, индуцируя сокращение, пролиферацию и фиброз, а также на сам эндотелий, чтобы вызвать пролиферацию, вазодилатацию (через NO и PGI₂) и вазоконстрикцию (через тромбоксан A₂) [282].

Важным фактором для формирования сосудистой сети является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Для этого требуется два аллеля VEGF, отсутствие которых несовместимо с жизнью, что было продемонстрировано в экспериментах [62].

Система VEGF млекопитающих относится к семейству генов, которое включает в себя пять различных гликопротеинов и плацентарные факторы роста (PlGF). Из семейства VEGF лучше всего характеризуется VEGF-A, обычно называемый VEGF [140]. VEGF продуцируется и секретируется различными клетками, в том числе эндотелиальными клетками, макрофагами, подоцитами и фибробластами. Когда он продуцируется и секретируется опухолевыми клетками, VEGF нацеливает эндотелиальные клетки на стимуляцию ангиогенеза опухоли. VEGF связывает три рецептора тирозинкиназы: рецептор VEGF 1 (VEGFR1 или *fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)*), VEGF 2 (VEGFR2 или киназный домен (KDR) или *Flk-1*) и VEGF 3 (*Flt-4*). VEGFR1 и VEGFR2 преимущественно экспрессируются на сосудистых эндотелиальных клетках, тогда как VEGFR3 в основном ограничивается лимфатическими эндотелиальными клетками [287]. Хотя сродство VEGF-A больше для VEGFR1, чем VEGFR2, большинство эффектов VEGF-A опосредуются VEGFR2 [307]. Внеклеточный домен VEGFR1 также присутствует при низких концентрациях в кровообращении в виде растворимого белка (*sFlt-1*) [205].

Система VEGF высоко активна и в физиологических и в патофизиологических процессах. В дополнение к своей проангиогенной активности VEGF увеличивает проницаемость сосудов и требуется для

формирования и поддержания эндотелиальной проницаемости [310]. Генетическое удаление VEGF в эндотелиальных клетках без прерывания паракринных сигнальных путей VEGF приводит к прогрессирующей дегенерации эндотелиальных клеток и внезапной смерти у трансгенных мышей, что указывает на то, что для поддержания целостности эндотелия требуется аутокринная сигнализация VEGF [76].

Указанные действия VEGF осуществляет через несколько сигнальных нормально функционирующих путей в том числе сердечно-сосудистой системы, включая активацию фосфоинозида 3-киназы (PI3K)-Akt/протеинкиназы В (PKB) [188, 302]. Этот путь стимулирует образование NO путем фосфорилирования трех NO-синтаз (NOS). NOS повсеместно экспрессируются в злокачественных опухолях. Растет число доказательств того, что NO имеет функцию сигнальной молекулы в регуляции опухолевого генеза [297]. Один из механизмов активации сигнальных путей фосфолипазы C- γ (PLC- γ) сосудистым эндотелиальным фактором роста подобно PI3K-Akt/PKB-пути играет решающую роль в производстве NO эндотелиальными клетками [188].

Уровень VEGF влияет на уровень ЭТ-1 через активацию препроЭТ-1. При снижении выработки VEGF снижается уровень ЭТ-1 [285, 293]. В то же время ряд авторов наоборот выявили увеличение уровня ЭТ-1 в ответ на снижение уровня VEGF [170].

VEGF обеспечивает поддержание физиологического уровня NO, влияющего на высвобождение ЭТ-1, в том числе, в аортальных эндотелиальных клетках [188].

Таким образом, сложная система физиологического и патофизиологического функционирования эндотелия к настоящему времени больше изучена в эксперименте, а наибольшее количество исследований встречается при патологиях внутренних органов. Однако, при гемобластозах развитие эндотелиотоксичности не изучено.

1.6. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции

Обнаружение активного участия сосудистого эндотелия в поддержании гомеостаза привело к прогрессу в исследовании микроциркуляторного русла [27, 161]. В течение последних 25 лет разработано множество методологических подходов к диагностике ЭД [157]. В настоящее время не существует «золотого стандарта» в исследовании функции эндотелия. Все методы, используемые для оценки функции эндотелия, можно разделить по принципу инвазивности. Среди инвазивных методов используются клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

Клинико-лабораторные методы исследования основаны на определении концентрации веществ, которые продуцируются эндотелиальными клетками [240]. С помощью определения концентрации различных маркеров, можно получить информацию не только о наличии ЭД, но и о нарушении большинства функций эндотелия [124]: вазомоторной (NO, NO-синтаза, метаболиты цикла оксида азота — нитриты и нитраты, асимметричный диметиларгинин (АДМА)); тромборезистентности (фактор Виллебранда, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена, ингибиторы тканевого активатора плазминогена); адгезионной (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин); регуляции ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)).

Так же определяют содержание веществ, повреждающих эндотелий: гомоцистеин, окисленные липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, антифосфолипидные антитела, липопротеин (а), цитокины [25, 201, 265].

Однако, ЭД часто не сопровождается изменением концентрации определенного маркера. Поэтому необходимо определять концентрации маркеров в комплексе. Кроме того, нестабильность многих показателей в плазме крови и высокие требования подготовки пациента к исследованию ограничивают применение лабораторных методов оценки ЭД.

В течение последних лет внимание привлекло исследование циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. Количество циркулирующих эндотелиоцитов

определяют по методу J. Hladovec с применением фазово-контрастной микроскопии [11]. Кроме того, возможно определение окрашенных эндотелиальных клеток азур-П-эозином в фиксированном препарате [24] или с помощью проточной цитофлуометрии [110]. Увеличенное количество циркулирующих эндотелиальных клеток сопровождает сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, сахарный диабет [83]. Однако, данный метод не позволяет оценить и достоверно дифференцировать наличие ЭД, так как циркулирующие эндотелиальные клетки отражают не только процессы повреждения, но и восстановления интимы [317], в крови так же могут присутствовать предшественники эндотелиальных клеток [109].

Среди инструментальных методов наиболее широко применяются методы, регистрирующие изменение диаметра артерий при воздействии химических или механических факторов [43, 49]. В 1986 г. впервые у пациента *in vivo* при коронарной ангиографии с применением ацетилхолина была определена ЭД. Сейчас при проведении процедуры возможна оценка изменения объема коронарного кровотока, что косвенно будет характеризовать функцию микрососудов [80]. В настоящее время применяется так же внутрисосудистое ультразвуковое (УЗ) исследование, благодаря которому возможно получить данные о структуре стенки, просвете сосуда, количественную и качественную оценку участков сосуда [241].

Высокая стоимость, инвазивность и трудоемкость инструментальных методов ограничивает их широкое применение к клинической практике.

Неинвазивные методы исследования представлены методами функциональной диагностики, которые основаны на оценке вазомоторной функции эндотелия. С помощью этой группы методов определяется эндотелийзависимая вазодилатация, жесткость сосудистой стенки и распространение пульсовой волны. Исследования осуществляются с помощью УЗ датчиков. Наиболее широко используется метод «кровооток-опосредованного расширения» (или потокозависимая вазодилатация). Производится УЗ-измерение

диаметра артерии и объемной скорости кровотока в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой, предназначенной для измерения артериального давления [29].

Для обнаружения ЭД и оценки процессов сосудистого ремоделирования на сегодняшний день используют УЗ доплерографические, сфигмоманометрические, пневмо-, фото-, электроплетизмографические методы исследования [4].

С помощью фотоплетизмографии анализируют форму объемной пульсовой волны, располагая для этого датчик на ногтевой фаланге обследуемого [200].

Перспективным способом оценки микроциркуляции служат показатели кровенаполнения различных долей печени, определяемые с помощью методики пилигепатографии [7, 12, 44]. Учитывая обширную сеть кровеносных сосудов в печени, даже незначительные затруднения кровотока могут привести к нарушению гемодинамики [26].

Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока удобна для диагностики общих морфологических повреждений микроциркуляторного русла и позволяет оценить состояние артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, кровотоков в них, периваскулярное пространство. Достоинством метода является доступность объекта исследования, обилие сосудов конъюнктивы, однако, субъективизм и затруднение интерпретации результатов служат недостатками [22, 45].

Большого внимания в оценке ЭД заслуживают лазерные методы — лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая регистрировать скорость движения эритроцитов в микроциркуляторном русле [214]. Для определения перфузии производят зондирование ткани гелий-неоновым лазерным излучением и с последующей регистрацией на приборе излучения, полученного от компонентов ткани — подвижных и неподвижных [82]. Получаемый при зондировании сигнал характеризует микрокровоток в объеме до 1,5 мм³ ткани [42]. Слой ткани при исследовании может содержать артериолы, терминальные

артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериовенулярные анастомозы [2]. Благодаря обширной иннервации сосудов кожи и подкожной клетчатки, ЛДФ дает возможность оценить регуляторные и вазомоторные возможности микроциркуляторного русла, элементы регуляции и составляющие регуляции — нервная, эндотелиальная и миогенная [40].

Итак, в настоящее время в литературе широко представлены данные о механизме действия ИТК при ХМЛ, побочных эффектах, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, и некоторых звеньев механизмов их возникновения. Изучены также аспекты нарушения микроциркуляции, в частности, функции эндотелия и его регуляторных механизмов. Однако, фактически отсутствуют работы по комплексному исследованию микроциркуляторных основ патогенеза эндотелиотоксичности ИТК при лечении больных ХМЛ.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн работы представляет собой открытое простое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Обследование пациентов проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ).

От всех пациентов, а также лиц, составляющих контрольную группу и группу сравнения, было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Исходя из цели и задач в исследование включили 184 человека (рис. 1).

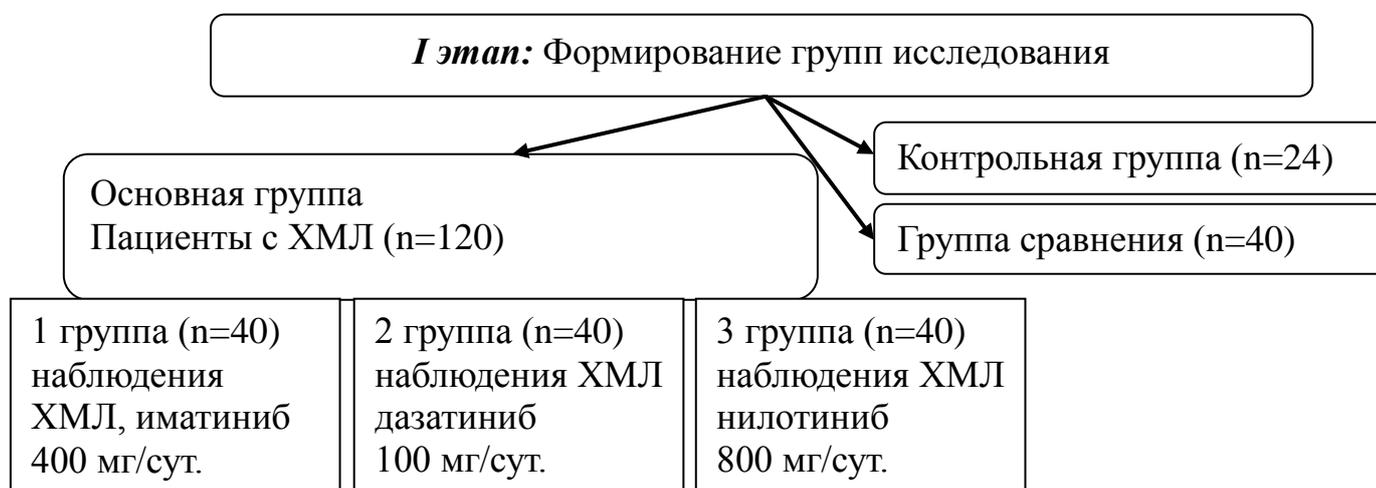
На первом этапе из 184 человек в возрасте от 30 до 50 лет были образованы группы исследования: основная, состоящая из 120 пациентов с Rh-положительным ХМЛ, из числа которой в первую группу вошли 40 пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг, во вторую группу - 40 пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг, в третью 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 иматиниба на липидный и углеводный обмены, процессы атерогенеза, нарушение функции эндотелия и микроциркуляции.

На втором этапе работы по дизайну производилось комплексное обследование пациентов: клиническое обследование; исследование функционального состояния сосудистой стенки, биохимических маркеров

повреждения эндотелия и воспаления и показателей микроциркуляции.

На третьем этапе были проанализированы корреляции динамических показателей микроциркуляции, определяемых методом ЛДФ, и результатов лабораторных методов оценки функции эндотелия у пациентов с Ph-позитивным ХМЛ, получающих терапию различными ИТК — иматинибом, нилотинибом и дазатинибом.

Четвертый этап включал в себя определение наиболее значимых прогностических маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений, используя методы математического моделирования.



Критерии включения:

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

Критерии невключения:

- 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.



III этап: Анализ взаимосвязи динамических показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия у пациентов с rh-положительным хроническим миелолейкозом, получающих терапию различными ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) — иматинибом, нилотинибом и дазатинибом.
Проведение ROC-анализа бинарной классификации «наличие/отсутствие» эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции и эндотелина.



IV этап: Определение наиболее значимых прогностических маркеров развития кардиоваскулярных осложнений с помощью методов математического моделирования. Разработка алгоритма обследования больных ХМЛ, включающего метод лазерной доплеровской флоуметрии.

Рис.1 Дизайн исследования.

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование проведено 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).

Диагноз Rh-положительный ХМЛ (код по МКБ-10 С92.1), ХФ был верифицирован согласно критериям ELN (2013) и ВОЗ (2008 г.), которые взаимно дополняют друг друга [150, 316]:

- клиническая картина, представленная анемическим синдромом, синдромами опухолевой пролиферации и интоксикации, тромботическими или геморрагическими осложнениями [1];
- данные клинико-лабораторных исследований (гепатоспленомегалия,

лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения, анемия, пролиферация зрелых гранулоцитов) [1],

– обнаружение Ph-хромосомы и/или химерного гена BCR-ABL1.

Таблица 1. Фазы ХМЛ по классификациям ELN [150] и ВОЗ [316].

Фаза ХМЛ	Классификация ELN [150]	Классификация ВОЗ [316]
Хроническая	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза	
Акселерации (ФА)	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); количество базофилов в крови $\geq 20\%$; тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ не связанная с терапией	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; количество базофилов в крови $\geq 20\%$; тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитоз $> 1000 \cdot 10^9/\text{л}$ не связанные с терапией; увеличение размеров селезенки и лейкоцитов, не связанные с терапией; цитогенетические признаки клональной эволюции
Бластный криз (БК)	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток; появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток; появление экстрамедуллярной бластной пролиферации; большие очаги или скопления бластов в трепанобиоптате костного мозга
ФА или БК устанавливаются при наличии хотя бы одного критерия		

Все пациенты получали стандартную терапию первой линии для лечения ХМЛ согласно рекомендациям ELN 2013: иматиниб 400 мг/сут., дазатиниб 100

мг/сут. и нилотиниб 800 мг/сут., кроме того, пациенты получали антигипертензивную терапию в виде препаратов из группы ингибиторов АПФ (иАПФ), антиагреганты и диуретики (при наличии отеков).

После получения информированного согласия от пациентов за 3 дня до начала исследования была произведена отмена иАПФ, антиагрегантов и диуретиков с целью минимизации возможного влияния лекарственной терапии на результаты исследования. Все пациенты находились под наблюдением врача.

Всех обследованных разделили на 5 групп. Подробная характеристика групп обследованных пациентов представлена в таблице 2.

Первая группа – пациенты с ХМЛ (40 человек), принимающие иматиниб 400 мг/сут., из них 19 мужчин, 21 женщина, медиана возраста 47 лет, длительность заболевания составила $42 \pm 4,36$ месяцев, длительность приема ИТК – $26 \pm 3,82$ месяцев.

Вторая группа – пациенты с ХМЛ (40 человек), принимающие дазатиниб 100 мг/сут., из них 18 мужчин, 22 женщины, медиана возраста 47 лет, длительность заболевания составила $44 \pm 4,73$ месяцев, длительность приема ИТК – $23 \pm 4,61$ месяцев.

Третья группа – пациенты с ХМЛ (40 человек), принимающие нилотиниб 800 мг/сут., из них 19 мужчин, 21 женщины, медиана возраста 48 лет, длительность заболевания составила $47 \pm 6,28$ месяцев, длительность приема ИТК – $24 \pm 4,39$ месяцев.

Четвертая группа – группа сравнения, пациенты с ХМЛ (40 человек), принимающие иматиниб в дозе 600 и 800 мг/сут. (средняя доза 695 мг/сут.), из них 17 мужчин, 23 женщины, медиана возраста 46 лет, длительность заболевания составила $44 \pm 4,95$ месяцев, длительность приема ИТК - $25 \pm 4,61$ месяцев.

Пятая группа – пациенты с впервые выявленным ХМЛ (24 пациента), из них 11 мужчин, 13 женщин, медиана возраста 46 лет, длительность заболевания составила $4 \pm 2,36$ месяцев, длительность приема ИТК - $2 \pm 2,69$ месяцев.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных групп.

Показатели	1-я группа (ХМЛ+ има 400, n=40)	2-я группа (ХМЛ+даза 100, n=40)	3-я группа (ХМЛ+нило 800, n=40)	Группа сравнения (n=40)	Группа контроля (n=24)
Пол (мужчины/женщины), n (%)	19 (47,5) 21 (52,5)	18 (45) 22 (55)	19 (47,5) 21 (52,5)	17 (42,5) 23 (57,5)	11 (46) 13 (54)
Возраст, Ме	47[30;50]	47[30;50]	48[30;50]	46[30;50]	46[30;50]
ИМТ, Ме±SD	25,46±3,17	26,81±4,63	26,34±4,08	25,81±5,34	24,72±4,91
Длительность заболевания, Ме±SD, мес.	42±4,36	44±4,73	47±6,28	44±4,95	4±2,69
Длительность терапии, Ме±SD, мес.	26±3,82	23±4,61	24±4,39	25±4,61	-
ЧСС, уд. в мин.	75,23±6,29	72,84±4,77	74,65±5,48	74,23±5,42	73,53±4,16
САД, мм рт.ст.	127,67±6,32	132,41±5,19 ^{*/^}	143,21±4,78 ^{**/xx} /^^/##	123,56±6,78	124,78±5,81
ДАД, мм рт.ст.	86,56±4,96	84,39±4,53	91,84±5,46 ^{**/xx} /^^/##	84,39±5,89	83,23±5,15

Примечания: */**/** - 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.

2.3. Методы исследования

Проведилось клиническое обследование пациентов, которое состояло из сбора жалоб, уточнения анамнеза, физикального обследования, выполнения ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях на аппарате CardiovitAT-2 «Schiller» (Швейцария, 2001), взятия клинического и биохимического анализов крови, последний включал в себя общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, гомоцистеин.

Изучение состояния периферических артерий, которое может отражать

взаимосвязь изменений липидного и углеводного обменов и процессов ремоделирования сосудистой стенки, проводилось с помощью измерения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, ABI) и определение индекса сосудистой жесткости (CAVI). Для этого был использован аппарат Vasera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония, 2012). Работа прибора основана на графическом методе исследования механических колебаний артериальной стенки, возникающих при прохождении пульсовой волны – сфигмоманографии. Измерение ABI и жесткости сосудов проводилось с помощью наложения 4 окклюзионных манжет на плечи и голени справа и слева, ЭКГ-электродов и микрофона фонокардиографии. В ходе исследования происходит регистрация артериального давления и скорости распространения пульсовой волны. На основании этих данных, система, установленная в приборе, рассчитывает различные данные, в том числе индексы ABI и CAVI. Нормальными считались показатели ABI от 1,00 до 1,29 у.е. Нормальными показателями CAVI считались значения от 6,7 до 7,55 у.е.

Проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости с измерением площади селезенки на аппарате Accuvix A30 (Medison Co., Корея). Цветное доплеровское сканирование брахиоцефальных артерий проводилось линейным датчиком в В-режиме с частотой 5-8 МГц на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США). Визуализировали общую сонную артерию (ОСА), ее бифуркацию, наружную и внутреннюю сонные артерии, измерили толщину комплекса индима-медиа (ТКИМ). Измерение ТКИМ осуществлялось на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА по задней стенке артерии во время проведения ЦДС БЦС. Допустимым считалось значение ТКИМ <1,3 мм [52].

Был применен иммуноферментный анализ (ИФА) уровня большого ЭТ-1. Для этого использовали иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE, Austria) с целью количественного определения уровня большого ЭТ-1 (1-38) человека в сыворотке крови. Большой ЭТ-1, пептид из 38 аминокислот, является предшественником ЭТ-1, представленного аминокислотами 1-21. ЭТ

продуцируется сосудистыми эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором. В результате расщепления большого ЭТ-1 с помощью особого фермента ЕСЕ образуется ЭТ-1 и С-концевой фрагмент. Период полураспада ЭТ-1 (1-21) в плазме составляет менее 60 секунд, в то время как большого ЭТ-1 расщепляется намного медленнее [164]. Диапазон измерения: 0-3 фмоль/л. Нормальное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови не должно превышать 1 фмоль/л.

Проведено исследование концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) методом ИФА с помощью набора RayBio Human VEGF-A ELISA Kit (США). VEGF также был назван VEGF-A после идентификации VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Данный набор предназначен для иммуноферментного количественного анализа VEGF человека в сыворотке, плазме и клеточных культурах *in vitro*. Для анализа используют антитело, специфичное для человеческого VEGF. Диапазон измерения: 10 - 6000 пг/мл. В связи с тем, что нормативы VEGF не определены, значения данного параметра в исследуемых группах сравнивались с результатом в группе контроля.

Состояние микроциркуляторного русла было оценено с помощью метода ЛДФ аппаратом «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Москва, 2010) (рис. 2).



Рис. 2. Анализатор лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП».

Анализатор «ЛАКК-ОП» рекомендуется для использования в практическом

здравоохранении с целью диагностики микроциркуляции крови. 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 [9, 21].

Прибор укомплектован блоком диагностики; встроенным компьютером для регистрации и обработки полученной диагностической информации; встроенным пульсоксиметром; световым зондом с пальцевым фиксатором; клавиатурой; мышью и принтером.

Исследование с помощью прибора проводили по следующей методике: удобно усадить пациента, зафиксировать на указательных пальцах световой зонд и датчик пульсоксиметра, который встроен в анализатор. Управление и регистрация информации о состоянии микроциркуляции осуществляется с помощью расположенных на передней панели функциональных кнопок.

В основе метода ЛДФ лежит неинвазивное оптическое зондирование тканей лазерным излучением и анализ рассеянного и отраженного излучения от движущихся с различными скоростями эритроцитов (рис. 3). Отражение от неподвижных составляющих ткани не изменяет частоту излучения. Показатель отраженного сигнала зависит от двух факторов: от концентрации и скорости эритроцитов. Полученный при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венулярных анастомозах в объёме около 1 мм^3 . Это дает возможность получить информацию приблизительно о $3,4 \cdot 10^4$ эритроцитов, одновременно находящихся в зондируемой области. Кожа пальцев кисти содержит около 20 артериол, 110 капилляров, 40 посткапиллярных венул и 30 венул в ткани объёмом 1 мм^3 . Большую часть ЛДФ сигнала формируют эритроциты, находящиеся в посткапиллярно-венулярном звене микроциркуляторного русла, их количество составляет около $2,2 \cdot 10^4$ [20].

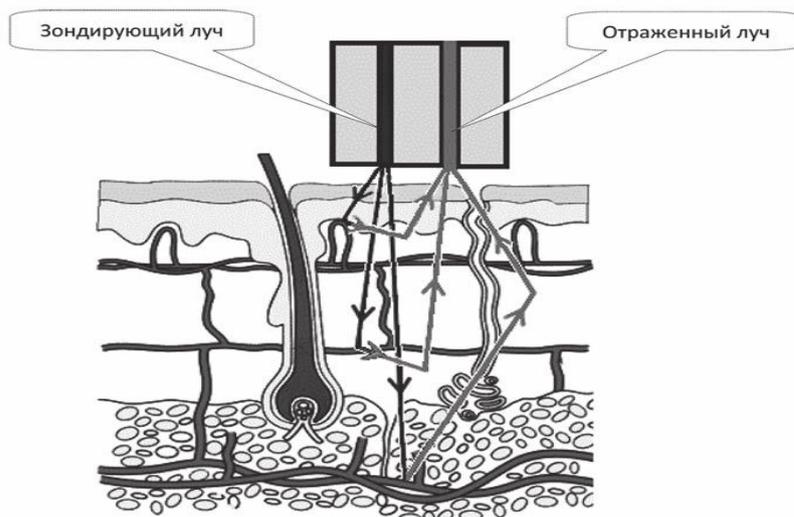


Рис. 3. Схема лазерного зондирования ткани в методе ЛДФ.

Сигнал отражается, непрерывно регистрируется в продолжение всего исследования, затем он передается в блок диагностики. После окончания исследования происходит анализ полученной графической записи — ЛДФ-граммы и предоставляется заключение о состоянии русла микроциркуляции.

Стандартный протокол, получаемый после завершения исследования содержит в себе следующие сведения, представленные в таблице 3 [21].

Таблица 3. Стандартный протокол исследования ЛАКК-ОП.

Показатель	Интерпретация значения
1. М (показатель микроциркуляции)	Отражает динамическую характеристику микрокровотока — изменение потока крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм ³ в относительных перфузионных единицах
2. Kv (коэффициент вариации микрокровотока)	Определяет напряженность систем микроциркуляторного русла. Увеличение показателя отражает более интенсивное функционирование механизмов регуляции микроциркуляции: эндотелиального, нейрогенного и миогенного характера.

Показатель	Интерпретация значения
3. Аэ, Ан, Ам (нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями)	Аэ — оценивает приток крови в крупных артериолах через мелкие артерии, примыкающие к микроциркуляторному руслу. Ан — отражает симпатическую активность и активность функционирования артериоло-венулярных анастомозов (АВА). Ам — характеризует относительное изменение числа открытых прекапиллярных сфинктеров, следовательно, и количества нормально функционирующих капилляров.
4. ИДП (индекс дыхательной пробы)	Регистрируется при проведении дыхательного теста. Производится регистрация фоновой величины перфузии с ее последующей реакцией в ответ на 15-секундную задержку дыхания на высоте глубокого вдоха. Снижение перфузии при дыхательной пробе характеризует влияние симпатической иннервации и реактивность стенки сосудов.
5. РКК (резерв кровотока)	Регистрируется при проведении окклюзионной пробы, отражает отношение максимального кровотока к исходному значению. Проводится с помощью манжеты тонометра путем пережатия плеча на 3 минуты с нагнетанием давления до 220-255 мм.рт.ст., это приводит к стимуляции выработки вазодилататоров, как ответ на остановку кровотока.

Благодаря полученным параметрам по завершении исследования можно различить тип микроциркуляции и определить дальнейший прогноз течения заболевания. Производится анализ показателя микроциркуляции М, резерва кровотока РКК и дополнительных параметров (таблица 4).

Таблица 4. Типы микроциркуляции.

М	РКК	Дополнительные параметры	Тип микроциркуляции
N	N	Нет	Нормальный
повышен	снижен	Ан снижен	Гиперемический
снижен	повышен	Кv снижен	Спастический
снижен	снижен	Кv снижен	Застойный

Помимо выше перечисленных показателей аппарат ЛАКК-ОП позволяет оценить сатурацию кислорода крови методом оптической тканевой оксиметрии:

– S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке. Основу параметра составляет нормировка сатурации на показатель микроциркуляции, позволяющая ограничить факторы, не связанные с патологическими процессами в микроциркуляторном русле или функциональными расстройствами (например, перепады температуры). Повышение показателя относительно нормы свидетельствует о снижении потребления кислорода (гипоксии), снижение — об увеличении потребления кислорода.

– I — индекс удельного потребления кислорода в ткани — учитывает влияние нейрогенной и миогенной корреляции в области с артерио-венулярными анастомозами, коррелирует с показателем A_m/δ (число функционирующих капилляров), однако при выраженных расстройствах микроциркуляции взаимосвязь этих параметров может не наблюдаться.

Вариабельность микрокровоотока оценивают, используя показатели:

- R/S — показатель Херста — определяет степень постоянства влияния различных регуляторных механизмов на сосудистый тонус, показывает устойчивость динамики кровотока в микрососудах. Увеличение значения показателя указывает на нестабильность регуляции кровотока.

- No — относительная энтропия. Показатель уменьшается при выраженном снижении показателей $A_э$ и A_n .

- D_2 — корреляционная размерность — показывает связь регуляторных механизмов сосудистого тонуса. Увеличение показателя свидетельствует о высокой активности всех регуляторных механизмов.

В ходе анализа полученных результатов производится оценка не только каждого показателя отдельно, но и их взаимосвязь.

2.4. Статистическая обработка данных

Методология проведенного исследования основана на принципах научно-обоснованной медицинской практики [19].

Массив данных, полученных в ходе клинических, лабораторных, инструментальных исследований, обработан статистически на персональном компьютере под управлением операционной системы Microsoft Windows 10 с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Статистический анализ данных включил в себя следующее:

1. оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка;

2. расчет первичных статических 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 (ДИ);

3. расчет взаимосвязей нормально распределенных данных с помощью корреляционного анализа Пирсона. В случае распределения данных, отличного от нормального, использовали непараметрический метод Спирмена;

4. применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. При отличном от нормального распределения признаков сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$;

5. применение попарного сравнения групп с помощью U-критерия Манна-Уитни;

6. использование гистограмм нормального распределения и простых диаграмм рассеяния для визуализации данных;

7. применение метода 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.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности нарушения липидного и углеводного обменов у больных хроническим миелолейкозом

Изменение уровня составляющих липидного профиля может выступать в качестве косвенных маркеров ЭД.

Наличие и степень выраженности дислиппротеинемии у больных ХМЛ, принимающих ИТК, была оценена нами на основании исследования концентраций ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА (таблица 5).

Таблица 5. Показатели липидного обмена 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 695) n=40	Группа контроля (впервые выявленный ХМЛ) n=24
ОХ, ммоль/л	4,89±0,14	4,91±0,18*	6,27±0,22 ^{***/xxx/^^/###}	4,83±0,25	4,81±0,17
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,07±0,27	3,12±0,18	4,33±0,28 ^{***/xxx/^^/###}	3,11±0,10	3,06±0,13
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,61±0,14	0,72±0,08 ^{**/xx/^^}	0,92±0,17 ^{***/xxx/^^/###}	0,63±0,10	0,61±0,13
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,11	1,20±0,09	1,16±0,10 ^{***/xxx/^^/##}	1,22±0,07	1,19±0,08
ТГ, ммоль/л	1,36±0,12	1,38±0,11*	1,85±0,07 ^{***/xxx/^^/###}	1,37±0,10	1,33±0,08
КА	3,03±0,23	3,11±0,17 ^{**}	3,94±0,27 ^{***/xxx/^^/###}	3,02±0,21	2,99±0,14

Примечания: ^{*/**/**} - 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.

У пациентов группы приема иматиниба 695 мг не выявлено достоверных данных об изменении липидного обмена по сравнению с группой контроля. В группе сравнения отмечено некоторое увеличение уровня ОХ на 0,4% (p=0,93), ХС-ЛПНП на 1,63% (p=0,14), ХС-ЛПОНП на 3,27% (p=0,535) ХС-ЛПВП на 2,52% (p=0,082), ТГ на 3,01% (p=0,079), КА на 1% (p=0,102).

У пациентов 1 группы также не было выявлено отличий значений составляющих липидного спектра при сопоставлении с группами контроля и

сравнения. Уровень ОХ у пациентов 1 группы был выше на 1,66% ($p=0,56$), чем в группе контроля, и выше на 1,24% ($p=0,107$), чем в группе сравнения. Содержание ХС-ЛПНП было на 0,3% ($p=0,98$) выше, чем в группе контроля, и ниже, чем в группе сравнения на 1,29% ($p=0,79$), концентрация ХС-ЛПОНП в 1 группе была равна значению концентрации в контрольной группе, и ниже на 3,17% ($p=0,83$) по сравнению с группой сравнения. Показатели ХС-ЛПВП были выше на 1,68% ($p=0,38$), чем в группе контроля, и ниже на 0,82% ($p=0,72$), чем в группе сравнения, уровень ТГ был выше на 2,26% ($p=0,113$), чем в группе контроля, и ниже на 0,7% ($p=0,12$), чем в группе сравнения. Значение КА было выше на 1,33% ($p=0,06$) и 0,33% ($p=0,066$), чем в группах контроля и сравнения соответственно.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации гиперхолестеринемия является одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [63].

У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения обнаружены более выраженные достоверные изменения липидного спектра. Отмечено достоверное увеличение уровня ОХ в группе 2 в сравнении с группой контроля на 2,08% ($p<0,05$), однако недостоверно по сравнению с группой сравнения (на 1,66%, $p=0,075$) и 1 группой (на 0,41%, $p=0,56$).

У пациентов 3 группы отмечено достоверное повышение уровня ОХ по сравнению с группой контроля на 30,35% ($p<0,001$), с группой сравнения на 29,81% ($p<0,001$), с 1 группой на 28,22% ($p<0,001$) и 2 группой на 27,70% ($p<0,001$) (рис. 4).

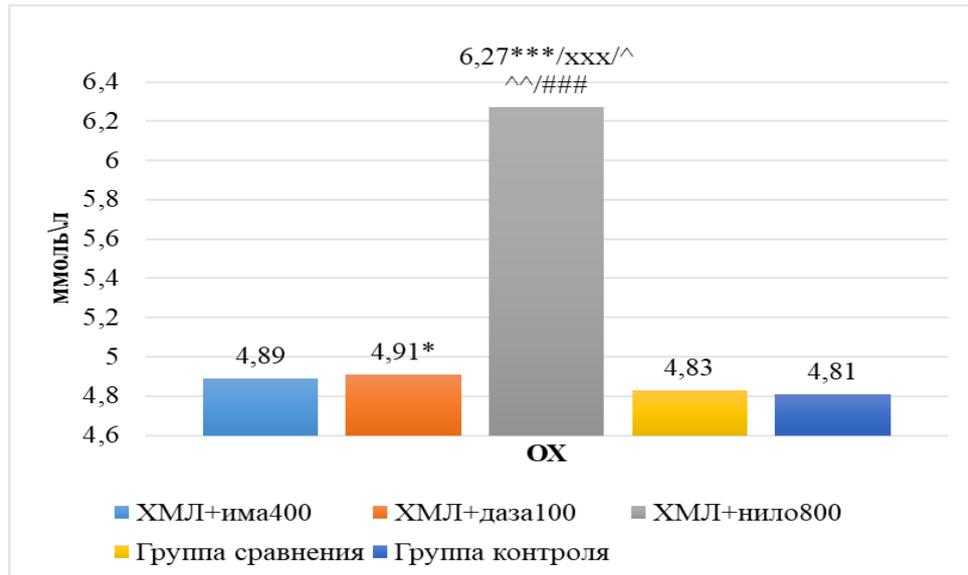


Рис 4. Показатели общего холестерина у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/##/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

ХС-ЛПНП, увеличение содержания которых является важным фактором кардиоваскулярного риска, отвечают за транспорт холестерина в крови [176].

Значение ХС-ЛПНП у пациентов 2 группы выше, чем в группе контроля, сравнения, в 1 группе, однако показатели недостоверны (на 1,96%, $p=0,064$, на 0,32%, $p=0,072$, на 1,63%, $p=0,127$, соответственно).

При приеме нилотиниба 800 мг выявлено достоверное повышение уровня ХС-ЛПНП у пациентов с ХМЛ на 41,50% ($p < 0,001$), на 39,22% ($p < 0,001$), на 41,04% ($p < 0,001$) и на 38,78% ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля, сравнения, 1 и 2 группами соответственно (Рис. 5).

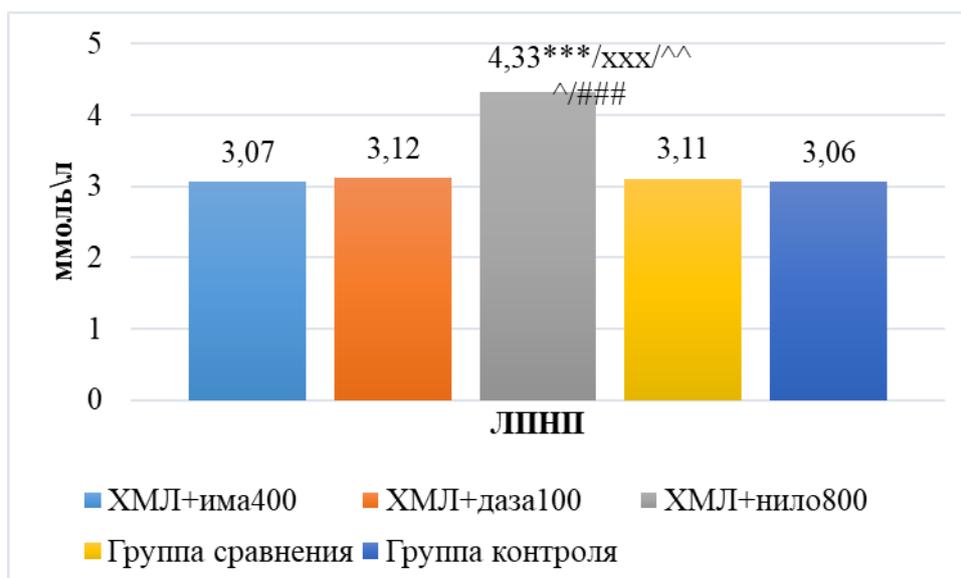


Рис 5. Показатели XС-ЛПНП у больных XМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

Ферментативный гидролиз XС-ЛПОНП приводит к образованию меньших по сравнению с XС-ЛПНП частиц, обогащенных холестерином липопротеинов, которые, по результатам экспериментальных исследований, могут способствовать развитию атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы [163].

Показатели XС-ЛПОНП в плазме крови больных XМЛ во 2 и 3 группах достоверно выше, по сравнению с группами контроля (на 18,03%, $p < 0,01$ и 50,82%, $p < 0,001$), сравнения (на 14,28%, $p < 0,01$ и 46,03%, $p < 0,001$) и 1 группой (на 18,03%, $p < 0,01$ и 50,82%, $p < 0,001$). Концентрация XС-ЛПОНП у больных XМЛ в 3 группе на 27,77% ($p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами 2 группы (Рис. 6).

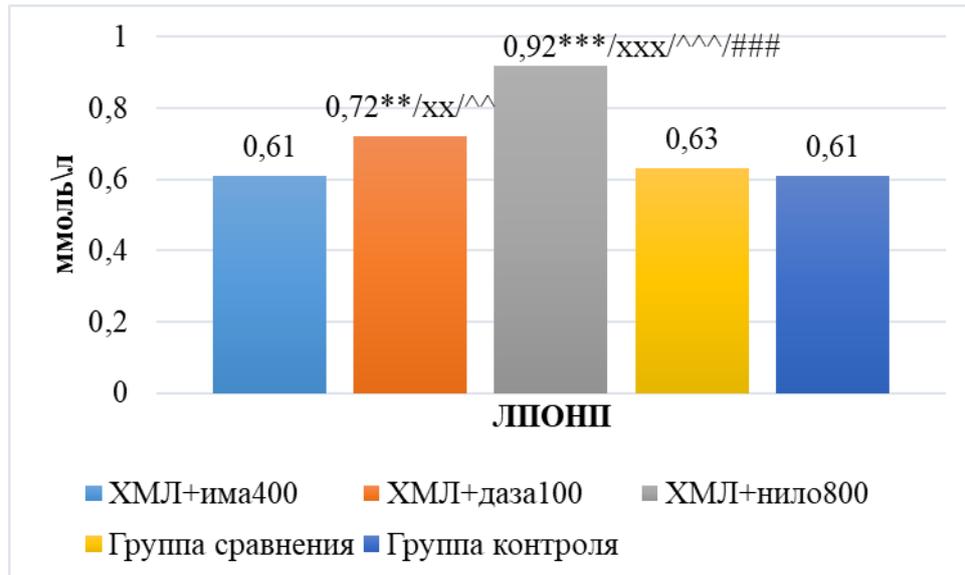


Рис 6. Показатели ХС-ЛПОНП у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/##/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

В ряде исследований сообщается о том, что низкий уровень ХС-ЛПВП также выступает одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт объясняется тем, что ХС-ЛПВП регулируют обратный перенос холестерина из пенных клеток стенки артерии к печени и стероидогенным органам [313]. Согласно данным исследования INTERHEART, при снижении концентрации ХС-ЛПВП на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 3% [66].

Среднее значение ХС-ЛПВП у пациентов 2 группы достоверно не отличалось от значений пациентов группы контроля, сравнения и 1 группы.

У пациентов 3 группы выявлено достоверное снижение уровня ХС-ЛПВП по сравнению с группой контроля на 2,25% ($p < 0,001$), с группой сравнения на 4,92% ($p < 0,001$), с 1 группой на 4,13% ($p < 0,05$), со 2 группой на 3,33% ($p < 0,05$) (Рис. 7).

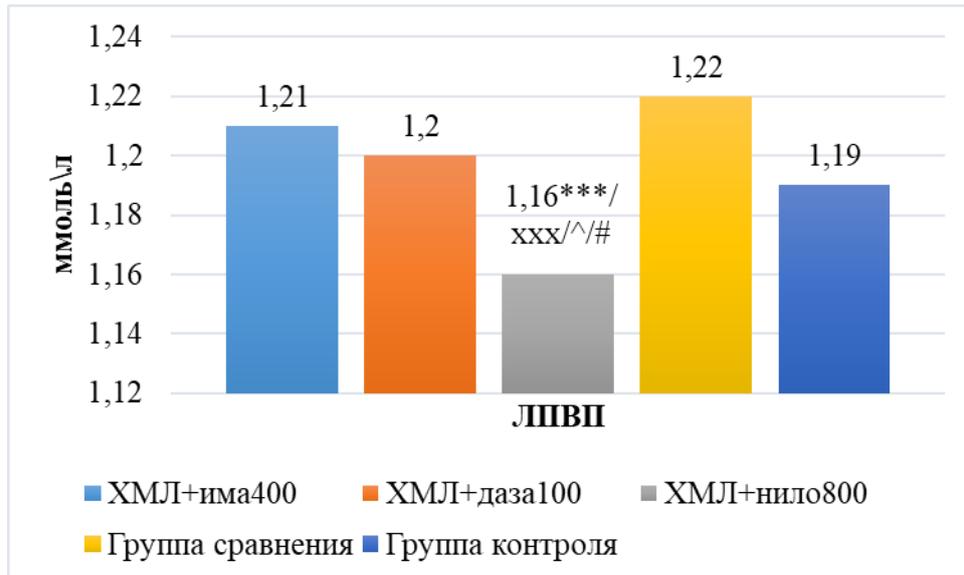


Рис 7. Показатели ХС-ЛПВП у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^/^/^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/##/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

Взаимосвязь высокого уровня ТГ и развития сердечно-сосудистых заболеваний остается спорной. Однако повышенный уровень ТГ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и является важным биомаркером в определении риска [233, 263]. Мета-анализ, проведенный Hokanson и Austin показал, что повышенный уровень ТГ в плазме связан со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, не зависящего от уровня ХС-ЛПВП [179].

Уровень ТГ в плазме у пациентов 2 группы оказался достоверно выше на 3,76% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. А у пациентов 3 группы выше на 39,09% ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля, на 35,04% ($p < 0,001$) в сравнении с группой сравнения, на 36,03% ($p < 0,001$) в сравнении с 1 группой, на 34,06% ($p < 0,001$) в сравнении со 2 группой (Рис. 8).

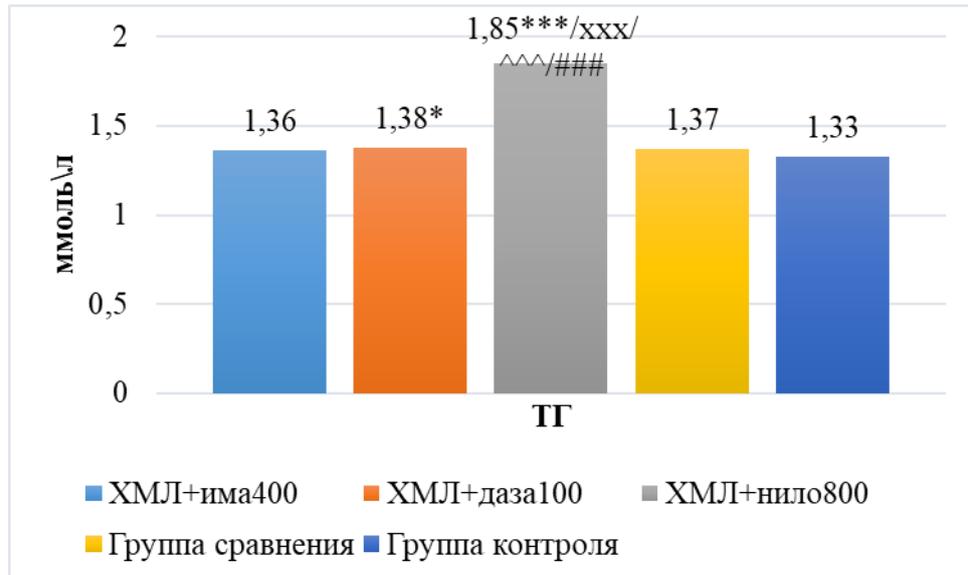


Рис 8. Показатели ТГ у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (***/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^/^/^/^/### - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p<0,001$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,05$).

Анализ данных липидного спектра показал повышение уровня КА во 2 группе пациентов на 4,01% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля; а в 3 группе на 31,77% ($p<0,001$) в сравнении с группой контроля, на 30,46% ($p<0,001$) в сравнении с группой сравнения, на 30,03% ($p<0,001$) в сравнении с 1 группой, на 26,69% ($p<0,001$) в сравнении со 2 группой (Рис. 9).

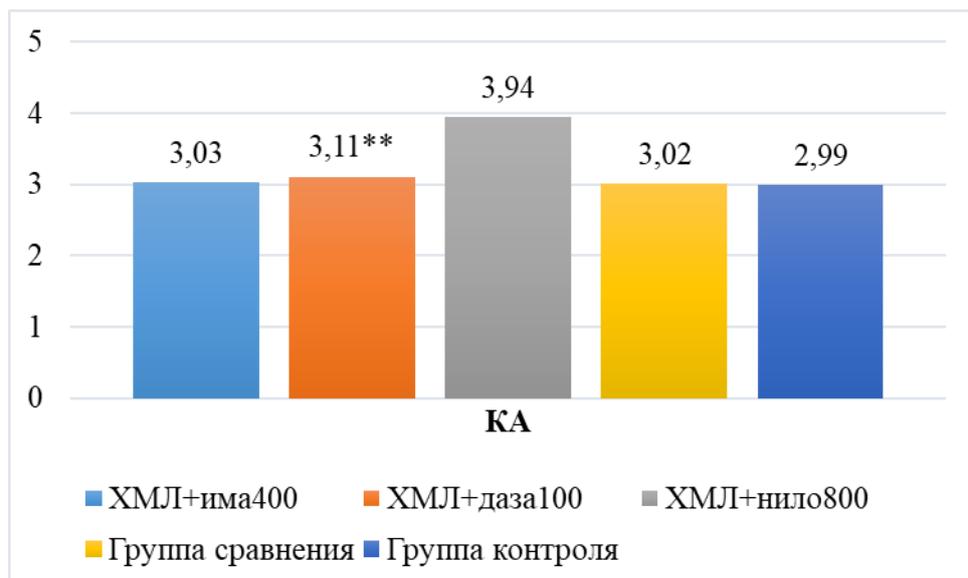


Рис 9. Показатели КА у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (***/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^/^/^/^/### - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p<0,001$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,05$).

Таким образом, нами были выявлены нарушения липидного спектра у пациентов, получающих в качестве терапии ИТК II поколения – дазатиниб и нилотиниб. Эти нарушения достоверно более выражены у пациентов, получающих нилотиниб в дозе 800 мг/сут. Атерогенность плазмы у пациентов с ХМЛ обусловлена как повышением уровня ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ТГ, так и снижением концентрации ХС-ЛПВП, что отражает достоверно высокий КА.

Для выявления гипергликемии у больных хроническим миелолейкозом был определен уровень глюкозы в сыворотке крови (таблица 6).

Таблица 6. Показатели уровня глюкозы 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
Глюкоза, ммоль/л	4,78±0,23	5,17±0,18 ^{***/xx/^^}	5,97±0,24 ^{***/xxx/^^^/###}	4,88±0,15	4,79±0,20

Примечания: */**/** - 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.

При гипергликемии развивается ЭД, которая вызвана окислительным стрессом и повышенным уровнем активных форм кислорода, что в свою очередь, приводит к атеросклеротическим поражениям сосудов [186].

В группе сравнения у пациентов, принимающих иматиниб в средней дозе 695 мг/сут., не выявлено достоверных изменений концентрации глюкозы по сравнению с группой контроля. Отмечалось незначительное повышение уровня глюкозы на 1,88% (p=0,09) в группе сравнения. Концентрация глюкозы в плазме крови у пациентов 1 группы ниже на 0,2% (p=0,985) в сравнении с группой контроля и на 2,05% (p=0,527) ниже, чем в группе сравнения. В группах пациентов, которые принимали ИТК II поколения наблюдались более выраженные изменения. Во 2 группе концентрация глюкозы в плазме крови была достоверно выше на 7,93% (p<0,001), чем в группе контроля, на 5,94% (p<0,01), чем в группе

сравнения и на 8,16% ($p<0,01$), чем в 1 группе. В 3 группе уровень глюкозы оказался выше на 24,63% ($p<0,001$), чем в группе контроля, на 22,34% ($p<0,001$), чем в группе сравнения, на 24,89% ($p<0,001$), чем в 1 группе и на 15,47% ($p<0,001$), чем во 2 группе (Рис. 10).

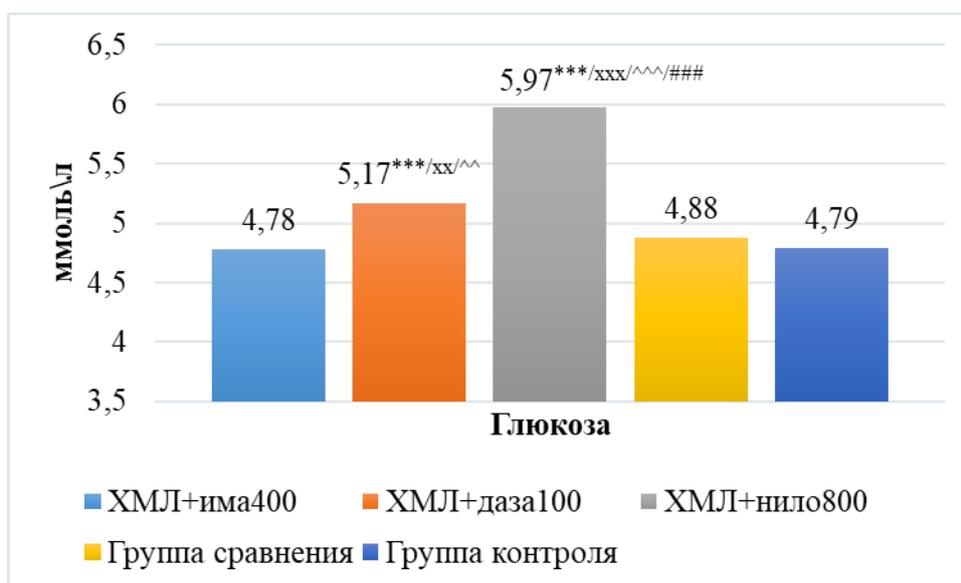


Рис 10. Показатели уровня глюкозы у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (***/*** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^/^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/##/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p<0,001$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,05$).

Таким образом, нами были выявлены нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих в качестве терапии ИТК II поколения – дазатиниб и нилотиниб. Эти нарушения достоверно более выражены у пациентов, получающих нилотиниб в дозе 800 мг/сут.

Для оценки взаимосвязи изменений липидного обмена, углеводного обмена и процессов ремоделирования сосудистой стенки проводилось исследование ЛПИ, сосудистой жесткости и ТКМ. ЛПИ (индекс ABI) и сосудистую жесткость (индекс САВИ) определяли с помощью аппарата Vasera (FUKUDA DENSHI, Япония). ABI (ankle-brachial index) – лодыжечно-плечевой индекс – хорошо известный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости [73]. Измерение ЛПИ и жесткости сосудов проводилось с помощью наложения 4 окклюзионных манжет

на плечи и голени справа и слева, ЭКГ-электродов и микрофона фонокардиографии. Нормальными считались показатели от 1,00 до 1,29 у.е. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index) мера артериальной жесткости, полученная из скорости пульсовой волны [53]. Преимуществом этого индекса является его теоретическая независимость от артериального давления [286], хотя ряд авторов отмечает, что на практике эта мера незначительно коррелирует как с систолическим, так и с диастолическим артериальным давлением и независимо коррелирует с прогрессией заболеваний сердечно-сосудистой системы [264]. Нормальными считались показатели от 6,7 до 7,55 у.е. Измерение ТКИМ проводилось на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА по задней стенке артерии во время проведения ЦДС БЦС. Допустимыми считалось значение ТКИМ <1,3 мм [52].

Данные исследования показателей ЛПИ и жесткости сосудов, которые использовались нами для оценки наличия и степени выраженности изменений сосудистой стенки у обследованных пациентов, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели лодыжечно-плечевого индекса и жесткости сосудов 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 695) n=40	Группа контроля (впервые выявленный ХМЛ) n=24
ABI, у.е	1,24±0,03	1,22±0,05 ^{*/x/∧}	0,93±0,03 ^{***/xxx/∧∧/###}	1,24±0,03	1,26±0,04
CAVI, у.е.	7,06±0,18	7,11±0,20 ^{**}	8,44±0,15 ^{***/xxx/∧∧/###}	7,07±0,16	6,69±0,22

Примечания: */**/** - 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.

Показатели индексов ABI и CAVI в группе контроля, сравнения и в 1 группе достоверно не отличались между собой. Индекс CAVI в группе сравнения был выше на 7,12% (p=0,07) в сравнении с группой контроля и на 0,14% (p=0,761) в сравнении с 1 группой, значение индекса ABI в группе сравнения было равно

значению индекса в 1 группе. Эти показатели были ниже на 1,59% ($p=0,059$), чем в группе контроля. Во 2 группе значение индекса САVI было достоверно выше на 6,28% ($p<0,01$) в сравнении с группой контроля. В 3 группе значение индекса САVI было достоверно выше на 26,16% ($p<0,001$) в сравнении с группой контроля, на 19,38% ($p<0,001$), чем в группе сравнения, на 19,55% ($p<0,001$), чем в 1 группе и на 18,70% ($p<0,001$), чем во 2 группе. Значение индекса АВI во 2 группе было достоверно ниже на 3,17% ($p<0,05$), чем в группе контроля и на 1,61% ($p<0,05$), чем в группе сравнения и 1 группе. В 3 группе индекс АВI был ниже на 26,19% ($p<0,001$) индекса в группе контроля, на 25% ($p<0,001$) индекса в группе сравнения и в 1 группе, на 23,77,67% ($p<0,001$), чем во 2 группе (рис. 11,12).

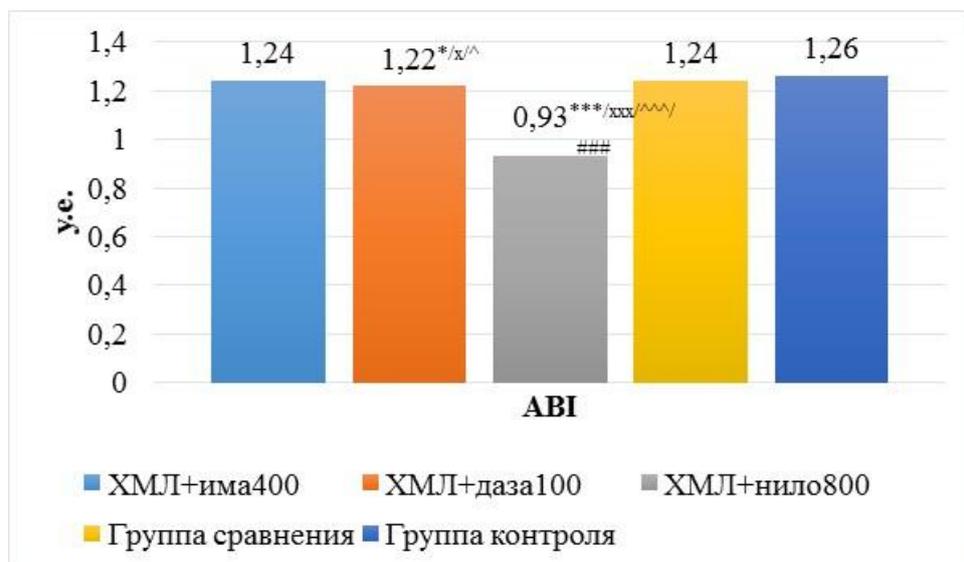


Рис 11. Показатели уровня АВI у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/** - значимость различия с группой контроля, x/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, #/###/#### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p<0,001$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,05$).

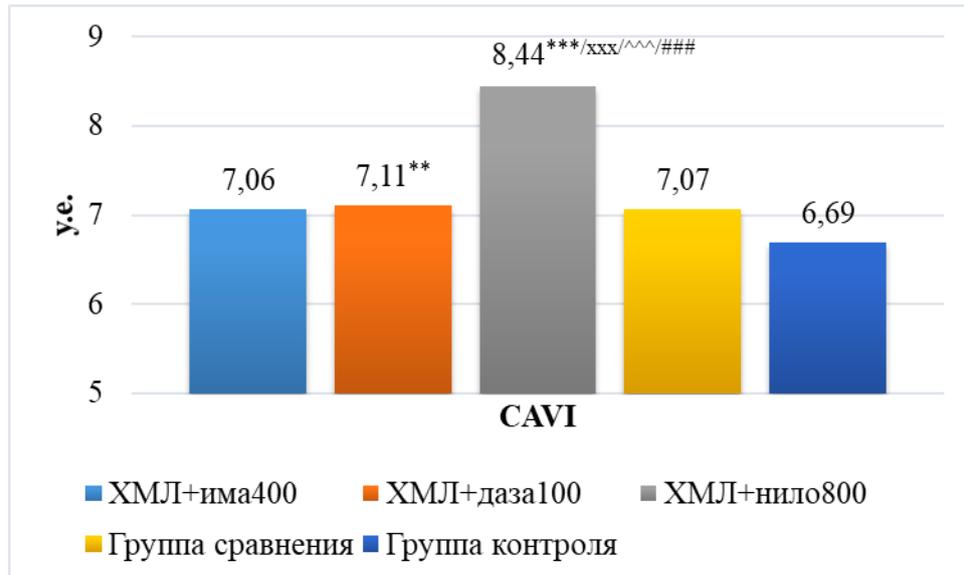


Рис 12. Показатели уровня CAVI у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$).

С целью выявления наличия и степени выраженности изменений сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов с ХМЛ нами было проведено исследование ТКИМ. Утолщение более 1,3 мм расценивалось у пациентов как атеросклеротическое поражение. Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты исследования ТКИМ 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
ТКИМ, мм	0,80±0,05	0,94±0,05 ^{***/хх/^^}	1,21±0,04 ^{**} ^{*/ххх/^^/###}	0,82±0,06	0,83±0,06

Примечания: */**/*** - значимость различия с группой контроля, х/хх/ххх – значимость различия с группой сравнения, ^/^^/^^^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.

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

Между группой контроля, сравнения и 1 группой не выявлено значительной разницы в значении ТКИМ. В группе сравнения показатель был ниже на 1,2% ($p=0,79$), чем в группе контроля, в 1 группе значение ТКИМ было ниже на 3,61%

($p=0,084$) в сравнении с группой контроля и на 2,44% ($p=0,55$) в сравнении с группой сравнения. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения были выявлены выраженные изменения ТКИМ. У пациентов, принимающих дазатиниб в дозе 100 мг/сут., значение ТКИМ было выше на 13,25% ($p<0,001$) в сравнении с группой контроля, на 14,63% ($p<0,01$) в сравнении с группой сравнения и на 17,5% ($p<0,01$), чем в 1 группе. У пациентов, принимающих нилотиниб в дозе 800 мг/сут., значение ТКИМ было выше на 45,78% ($p<0,001$), чем в группе контроля, на 47,56% ($p<0,001$), чем в группе сравнения, на 51,25% ($p<0,001$), чем в 1 группе, на 28,72% ($p<0,001$), чем во 2 группе (рис. 13).

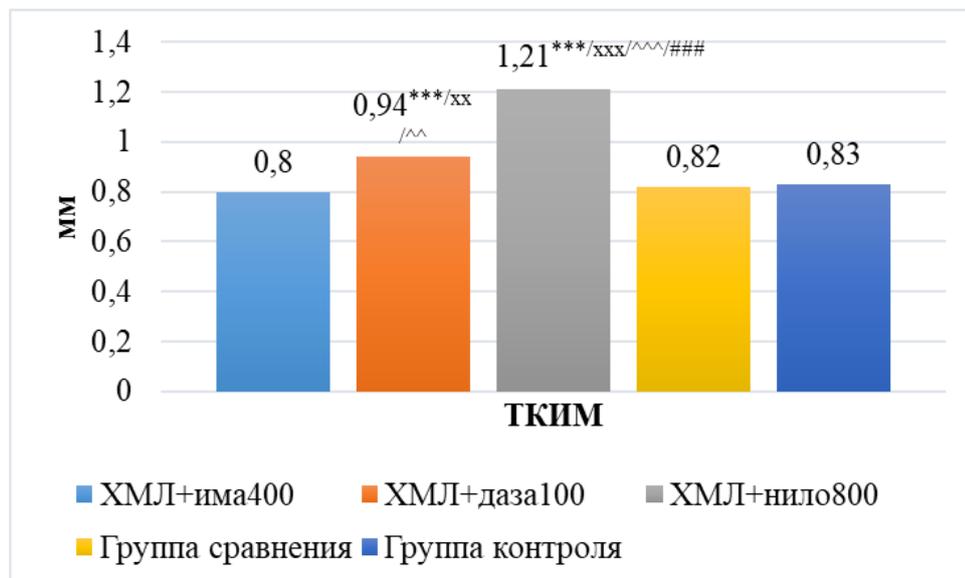


Рис 13. Показатели уровня ТКИМ у больных ХМЛ, принимающих ИТК и впервые выявленных пациентов (*/**/*** - значимость различия с группой контроля, х/xx/xxx – значимость различия с группой сравнения, ^/^/^/^ - значимость различия в сравнении с 1 группой, ###/### - значимость различия в сравнении со 2 группой.*** - $p<0,001$, ** - $p<0,01$, * - $p<0,05$).

Был выполнен корреляционный анализ. Для удобства 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 . При проведении корреляционного анализа нами была выявлена взаимосвязь значений ЛПИ (индекс АВІ) с показателями липидного спектра, у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695

мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг с общим холестерином ($r_1=0,88$, $p<0,001$; $r_2=0,60$, $p=0,00005$; $r_3=0,57$, $p=0,0001$; $r_4=0,45$, $p=0,0033$ соответственно), с ХС-ЛПНП ($r_1=0,44$, $p=0,0043$; $r_2=0,80$, $p<0,001$; $r_3=-0,14$, $p=0,375$; $r_4=0,61$, $p=0,00003$ соответственно), с ХС-ЛПОНП ($r_1=0,63$, $p<0,001$; $r_2=0,22$, $p=0,17$; $r_3=0,60$, $p=0,00005$; $r_4=0,80$, $p<0,001$ соответственно), с ХС-ЛПВП ($r_1=0,79$, $p<0,001$; $r_2=0,61$, $p=0,00004$; $r_3=0,68$, $p<0,001$; $r_4=0,78$, $p<0,001$ соответственно), с ТГ ($r_1=0,86$, $p<0,001$; $r_2=0,90$, $p<0,001$; $r_3=0,84$, $p<0,001$; $r_4=0,88$, $p<0,001$ соответственно), с коэффициентом атерогенности ($r_1=0,78$, $p<0,001$; $r_2=0,80$, $p<0,001$; $r_3=0,84$, $p<0,001$; $r_4=-0,02$, $p=0,92$ соответственно) (Рис. 14-19). Выявленные взаимосвязи могут отражать зависимость выраженности процессов атерогенеза от выраженности дислипидемии у пациентов с ХМЛ в зависимости от принимаемого ИТК. Более тесные корреляционные взаимосвязи уровня ЛПИ отмечены с содержанием ХС-ЛПВП и ТГ, что может свидетельствовать о более значимом их вкладе в процесс атерогенеза и наибольшей информативности данных параметров у пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК.

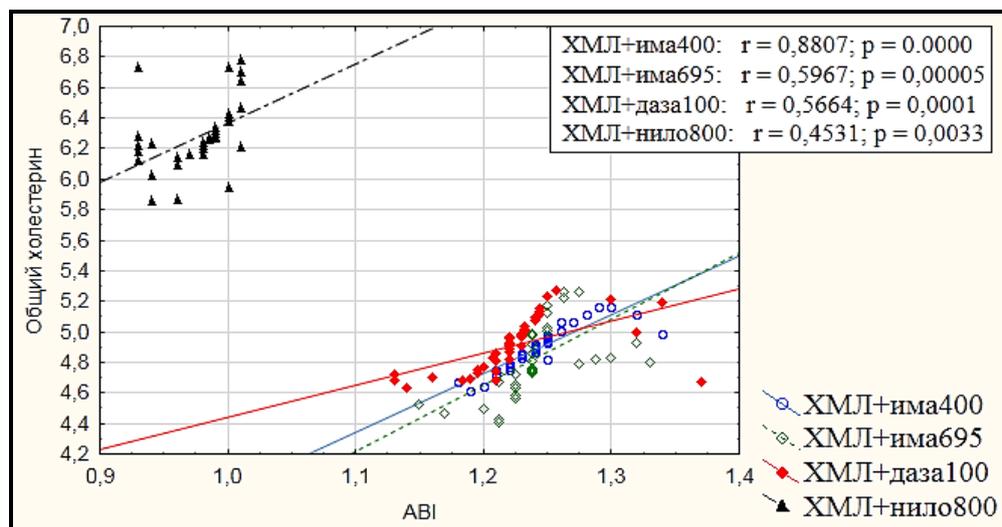


Рис 14. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс АВІ) и общим холестерином.

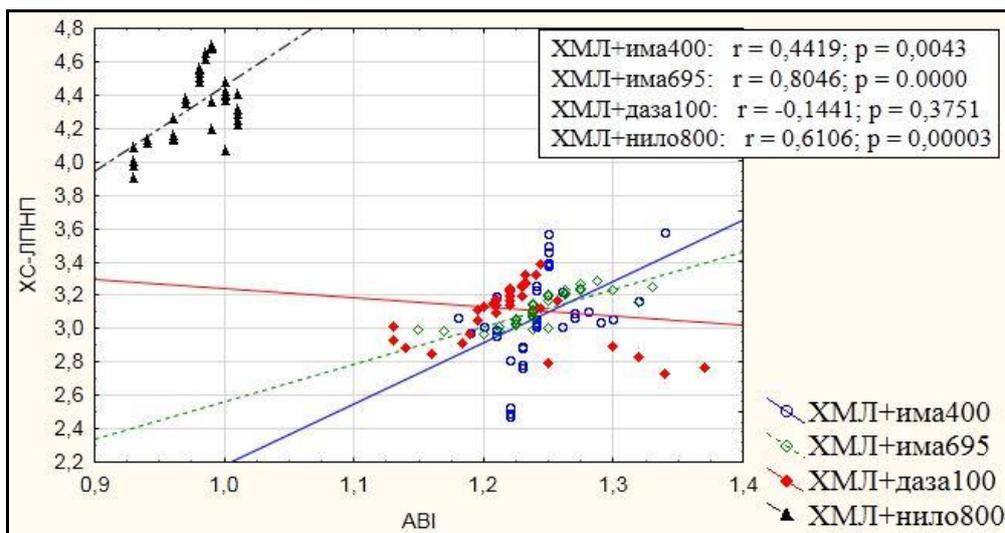


Рис 15. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс АВИ) и ХС-ЛПНП.

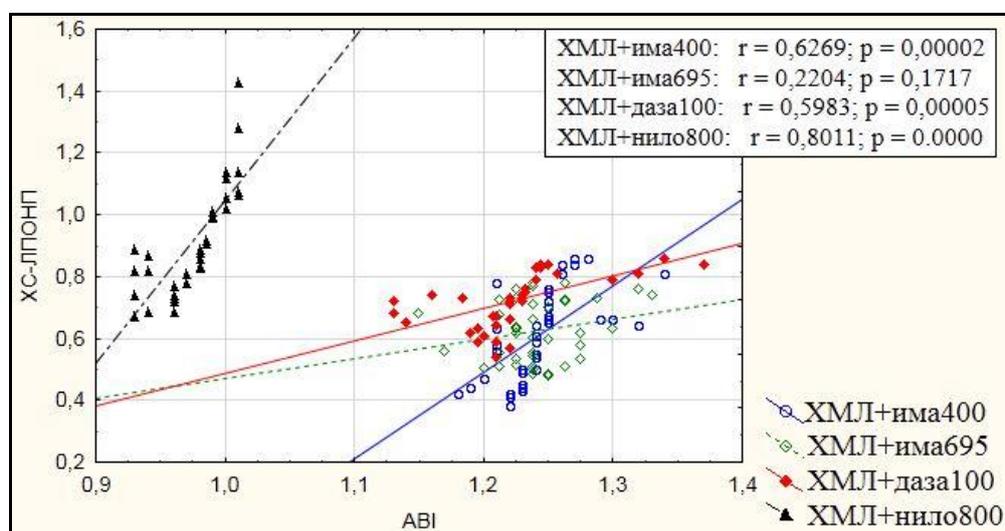


Рис 16. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс АВИ) и ХС-ЛПОНП.

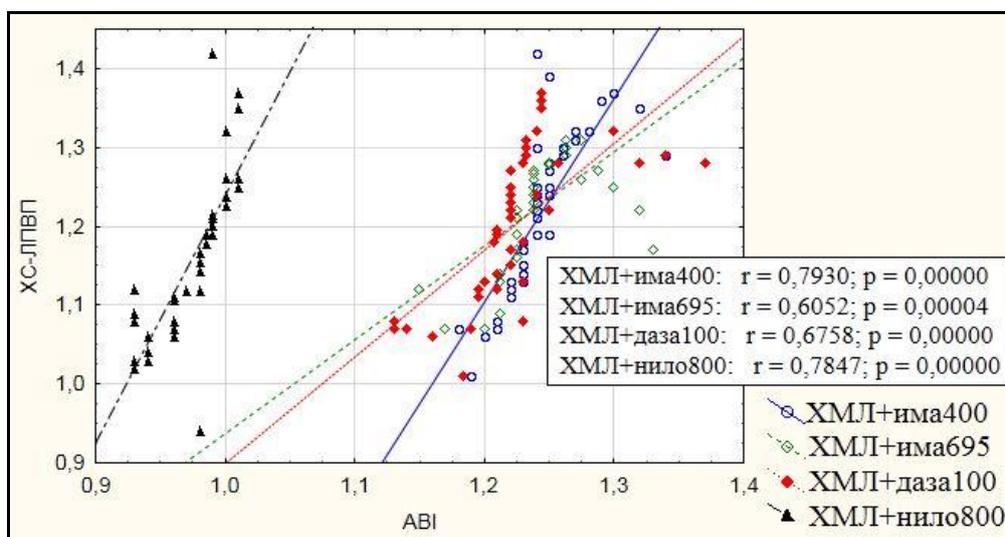


Рис 17. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс АВИ) и ХС-ЛПВП.

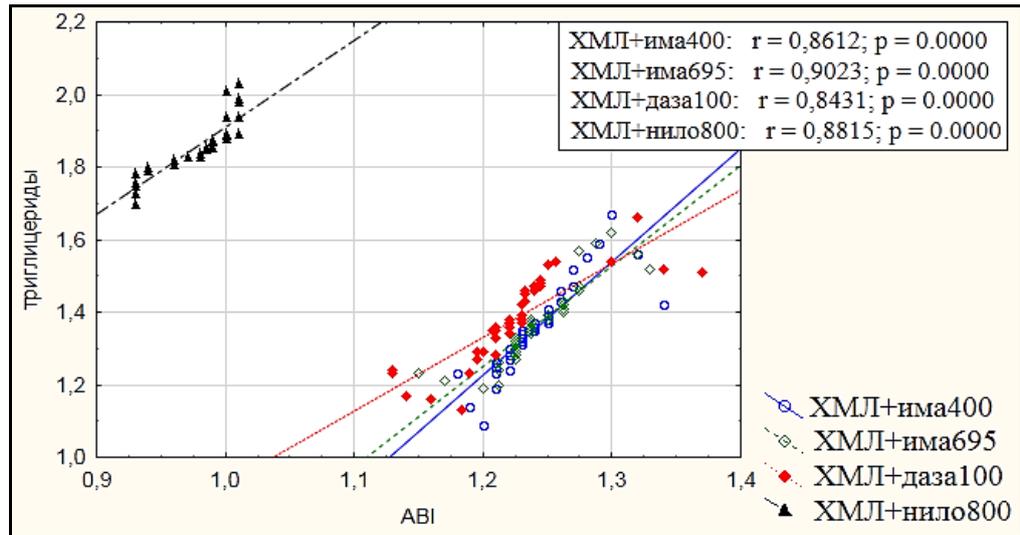


Рис 18. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс ABI) и ТГ.

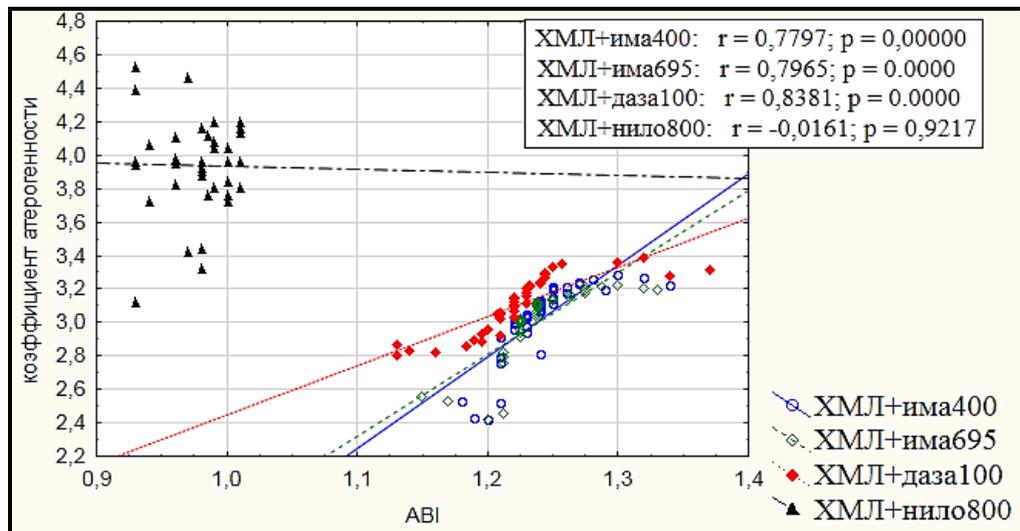


Рис 19. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс ABI) и коэффициентом атерогенности.

Показатель ЛПИ (индекс ABI) также коррелировал с уровнем глюкозы. У пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг коэффициент корреляции составил $r_1 = -0,04$, $p = 0,82$; $r_2 = 0,87$, $p < 0,001$; $r_3 = 0,47$, $p = 0,0024$; $r_4 = -0,10$, $p = 0,54$ соответственно (рис.20).

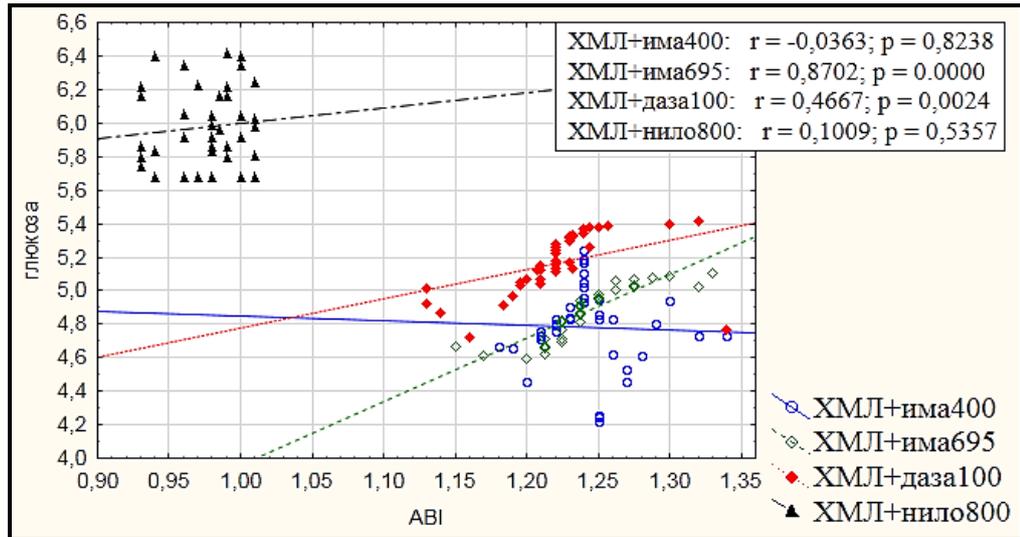


Рис 20. Корреляционная взаимосвязь между ЛПИ (индекс АВИ) и уровнем глюкозы.

Также были выявлены корреляционные взаимосвязи значений жесткости сосудов (индекс САВИ) с показателями липидного спектра, у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг с ОХ ($r_1=0,36$, $p=0,025$; $r_2=0,63$, $p<0,001$; $r_3=0,80$, $p<0,001$; $r_4=0,31$, $p=0,056$ соответственно), с ХС-ЛПНП ($r_1=0,73$, $p<0,001$; $r_2=0,50$, $p=0,0011$; $r_3=0,17$, $p=0,28$; $r_4=0,35$, $p=0,027$ соответственно), с ХС-ЛПОНП ($r_1=0,64$, $p=0,00002$; $r_2=0,02$, $p=0,91$; $r_3=0,63$, $p=0,00001$; $r_4=0,77$, $p<0,001$ соответственно), с ХС-ЛПВП ($r_1=0,41$, $p=0,0073$; $r_2=0,40$, $p=0,01$; $r_3=0,82$, $p<0,001$; $r_4=0,70$, $p<0,001$ соответственно), с ТГ ($r_1=0,29$, $p=0,07$; $r_2=0,34$, $p=0,03$; $r_3=0,93$, $p<0,001$; $r_4=0,78$, $p<0,001$ соответственно), с КА ($r_1=0,24$, $p=0,13$; $r_2=0,27$, $p=0,09$; $r_3=0,92$, $p<0,001$; $r_4=-0,05$, $p=0,76$ соответственно) (Рис. 21-26). Наиболее выраженные взаимосвязи уровня жесткости сосудистой стенки выявлены также с уровнем ХС-ЛПВП и ТГ.

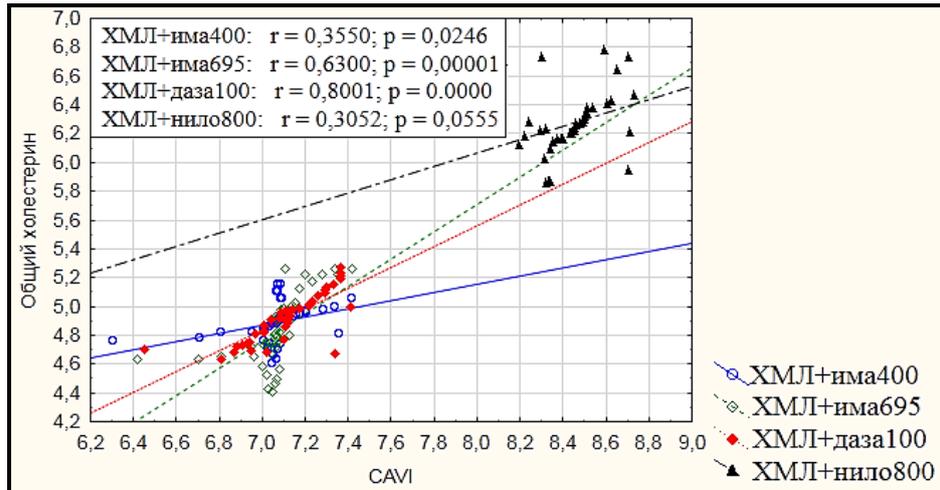


Рис 21. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и уровнем общего холестерина.

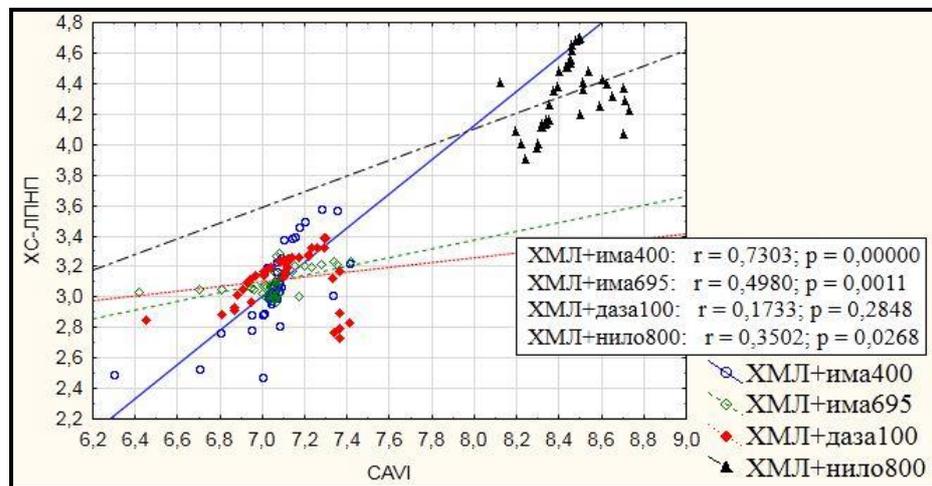


Рис 22. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и уровнем ХС-ЛПНП.

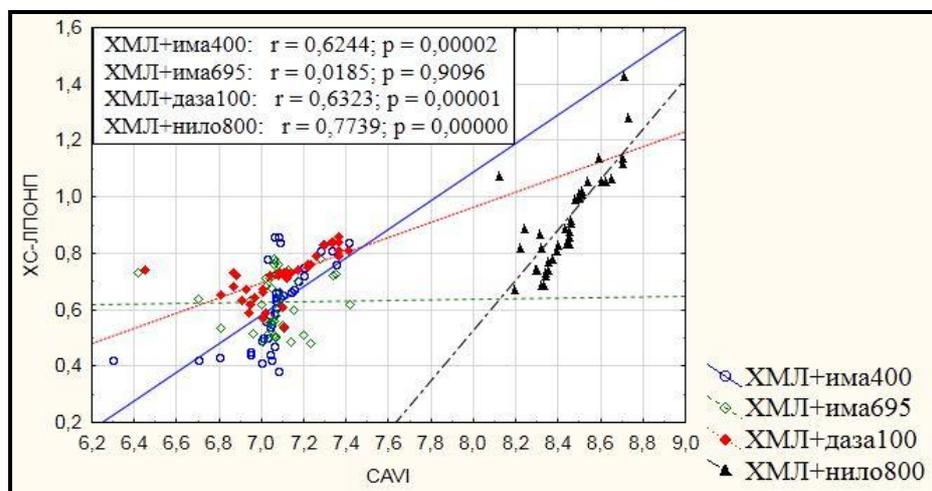


Рис 23. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и ХС-ЛПОНП.

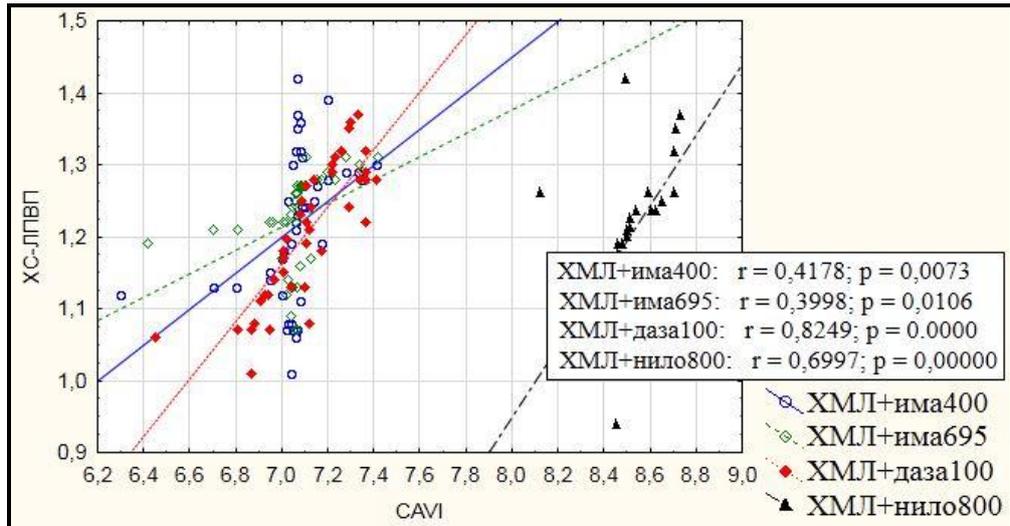


Рис 24. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и XС-ЛПВП.

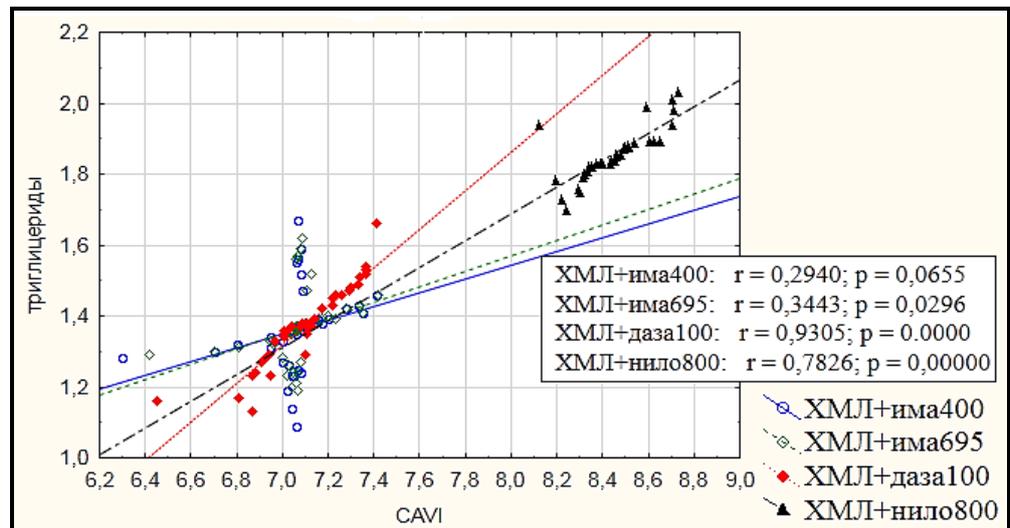


Рис 25. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и ТГ.

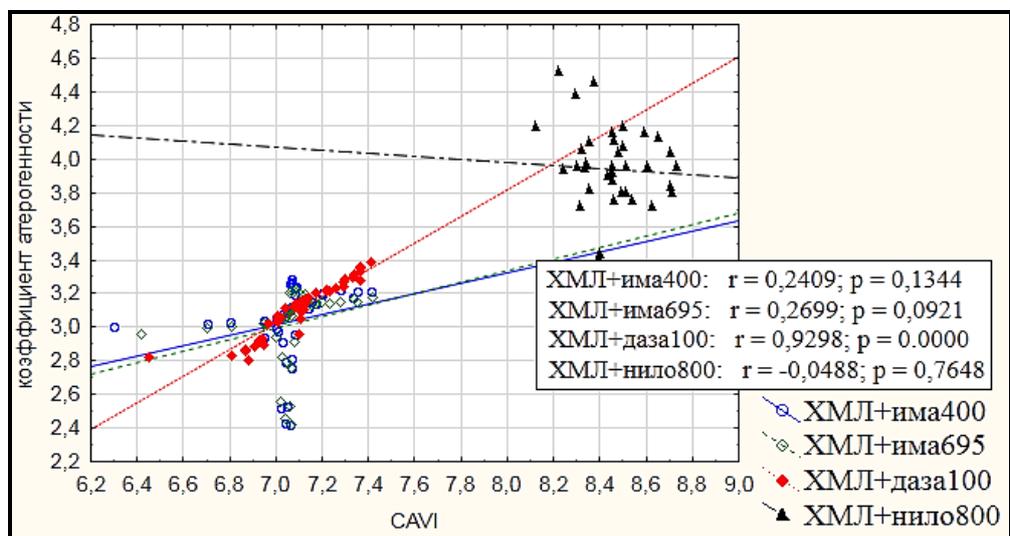


Рис 26. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс CAVI) и КА.

Корреляционные взаимосвязи наблюдались у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг индекса САVI с уровнем глюкозы ($r_1=-0,13$, $p=0,43$; $r_2=0,47$, $p=0,0024$; $r_3=0,76$, $p<0,001$; $r_4=0,19$, $p=0,25$ соответственно) (рис. 27).

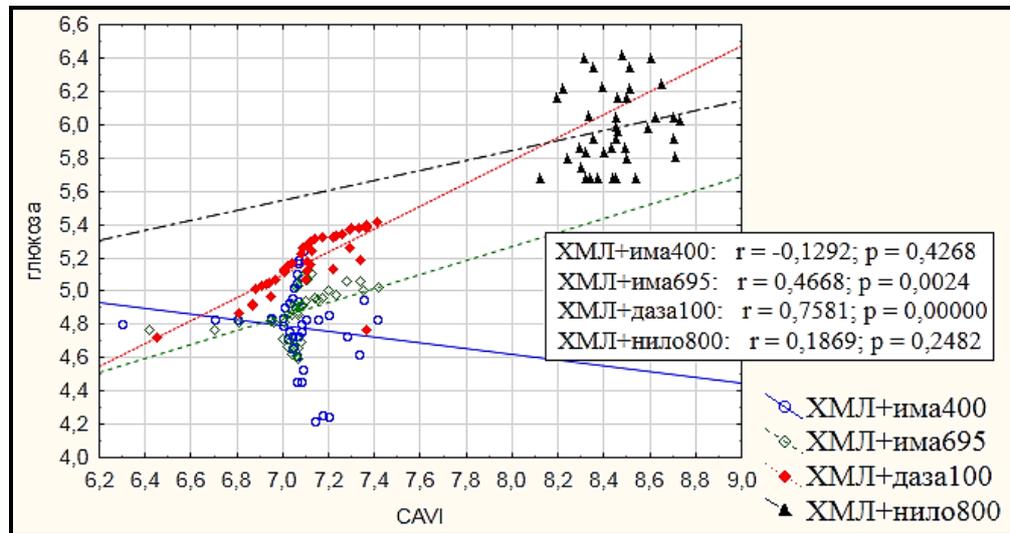


Рис 27. Корреляционная взаимосвязь между жесткостью сосудов (индекс САVI) и уровнем глюкозы.

В ходе анализа результатов исследования нами выявлена корреляционная зависимость значений ТКИМ с показателями липидного обмена у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, с ОХ ($r_1=0,06$, $p=0,71$; $r_2=0,80$, $p<0,001$; $r_3=-0,43$, $p=0,006$; $r_4=-0,13$, $p=0,43$ соответственно), с ХС-ЛПНП ($r_1=0,21$, $p=0,19$; $r_2=0,69$, $p<0,001$; $r_3=-0,16$, $p=0,309$; $r_4=0,31$, $p=0,053$ соответственно), с ХС-ЛПОНП ($r_1=0,23$, $p=0,15$; $r_2=0,05$, $p=0,77$; $r_3=-0,66$, $p<0,001$; $r_4=0,01$, $p=0,97$ соответственно), с ХС-ЛПВП ($r_1=-0,04$, $p=0,83$; $r_2=0,78$, $p<0,001$; $r_3=-0,43$, $p=0,006$; $r_4=0,12$, $p=0,48$ соответственно), с ТГ ($r_1=-0,03$, $p=0,84$; $r_2=0,73$, $p<0,001$; $r_3=-0,47$, $p=0,002$; $r_4=0,04$, $p=0,80$ соответственно), с КА ($r_1=-0,12$, $p=0,47$; $r_2=0,73$, $p<0,001$; $r_3=-0,50$, $p=0,0009$; $r_4=-0,37$, $p=0,02$ соответственно). С показателями уровня глюкозы также была выявлена взаимосвязь, коэффициент корреляции составил $r_1=-0,32$, $p=0,039$; $r_2=0,76$, $p<0,001$; $r_3=-0,39$, $p=0,013$; $r_4=-0,03$, $p=0,87$ соответственно. Полученные в ходе корреляционного анализа данные подтверждают тесную взаимосвязь

нарушений липидного и углеводного обменов с процессами ремоделирования стенок сосудов.

Взаимосвязи между индексами ABI, CAVI (лодыжечно-плечевой индекс и индекс жесткости сосудов) и ТКИМ у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и нилотиниб 800 мг были слабыми. У пациентов, принимающих иматиниб 695 мг индекс корреляции составил $r_2=0,61$, $p=0,00003$ и $r_2=0,49$, $p=0,0012$ соответственно, у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг – $r_3=-0,33$, $p=0,04$ и $r_3=-0,34$, $p=0,03$ соответственно (рис. 28,29).

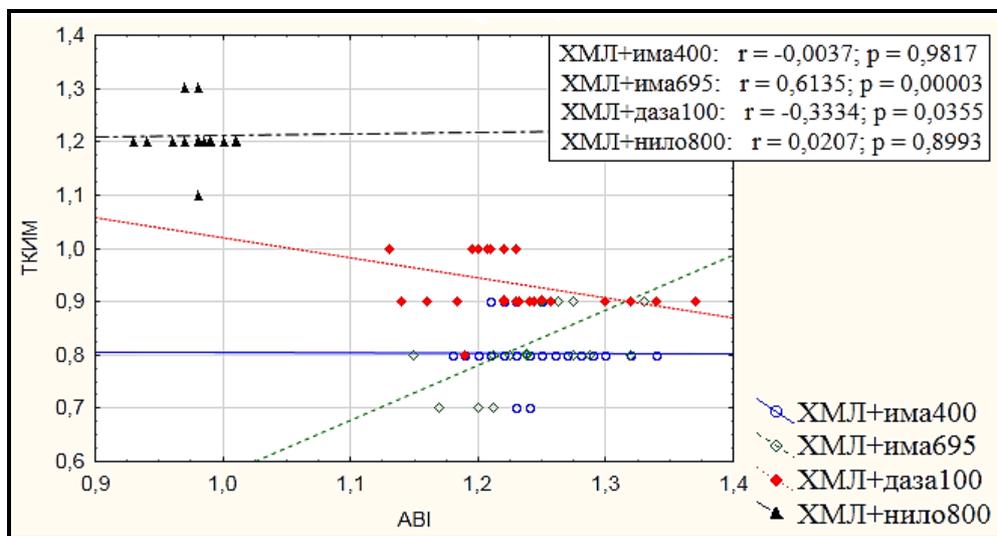


Рис 28. Корреляционная взаимосвязь между лодыжечно-плечевым индексом (индекс ABI) и ТКИМ.

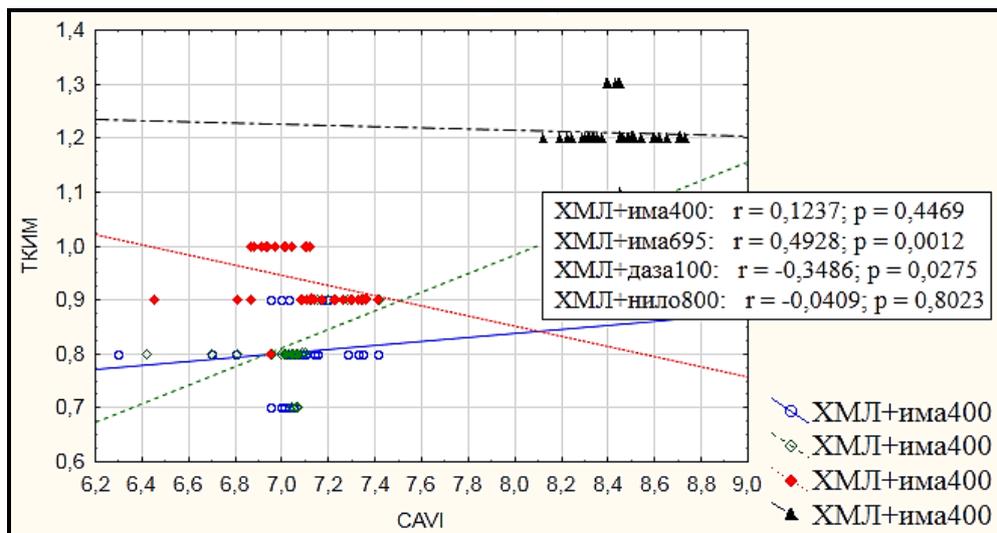


Рис 29. Корреляционная взаимосвязь между лодыжечно-плечевым индексом (индекс ABI) и ТКИМ.

Таким образом, прием ИТК II поколения у пациентов с ХМЛ приводит к более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости сосудистой стенки и ее ремоделированию.

3.2. Оценка нарушений микроциркуляции у пациентов с ХМЛ методом лазерной доплеровской флоуметрии

Нами проведено обследование микроциркуляции у больных ХМЛ методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-ОП (ООО «Лазма», Москва), результаты обрабатывали аппаратом автоматически с помощью установленной на нем программы.

Результаты исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9. 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
Но	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: */**/** - 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.

Показатель средней величины перфузии М в группах контроля, сравнения, 1 и 2 группе достоверно не отличался. Однако, происходило незначительное уменьшение показателя в сравнении с группой контроля у пациентов в группе

сравнения на 1,15% ($p=0,229$), в 1 группе на 0,98% ($p=0,358$) и во 2 группе на 1,96% ($p=0,051$). Показатель М в 3 группе пациентов составил $15,12 \pm 0,46$ пф. ед. и был достоверно ниже, чем в группе контроля на 13,0% ($p<0,001$), чем в группе сравнения на 11,99% ($p<0,001$), чем в 1 группе на 12,14% ($p<0,001$), чем во 2 группе на 11,27% ($p<0,001$). K_v – коэффициент вариации микрокровотока достоверно не отличался у пациентов групп контроля, сравнения и 1 группы. K_v был достоверно снижен у пациентов 2 группы на 7,01% ($p<0,05$) в сравнении с группой контроля. В 3 группе пациентов коэффициент K_v был достоверно ниже на 31,80% ($p<0,001$) в сравнении с группой контроля, на 29,59% ($p<0,001$) в сравнении с группой сравнения, на 30,02% ($p<0,001$) в сравнении с 1 группой, на 26,66% ($p<0,001$) в сравнении со 2 группой. Снижение данного коэффициента свидетельствует об ослаблении активности регуляции микрокровотока.

Выявлены изменения нейрогенного компонента нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока A_n . Значение A_n в группах контроля, сравнения, в 1 и 2 группах достоверно не отличалось. В 3й группе выявлено снижение показателя A_n в сравнении с группой контроля и сравнения на 9,62% ($p<0,01$), с 1 группой на 11,32% ($p<0,001$), со 2 группой на 7,84% ($p<0,001$).

Показатель нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с миогенной регуляцией A_m , достоверно был снижен в группе сравнения и 1 группе по сравнению с группой контроля на 7,69% ($p<0,001$) и на 5,77% ($p<0,001$) соответственно. У пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг показатель A_m был достоверно ниже на 28,85% ($p<0,01$), чем у пациентов группы контроля, на 22,92% ($p<0,01$), чем у пациентов, принимающих иматиниб в средней суточной дозе 695 мг и ниже на 16,33% ($p<0,001$), чем у пациентов, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг. У пациентов 3 группы значение A_m было достоверно ниже, чем в группе контроля на 21,15% ($p<0,001$), чем в группе сравнения на 14,58% ($p<0,001$), чем в 1 группе на 16,32% ($p<0,001$), выше чем во 2 группе на 10,81% ($p<0,001$).

Значение эндотелиального компонента (A_e) нормированного значения

амплитуд колебаний микрокровотока имело тенденцию к повышению. В группе пациентов, принимающих иматиниб в средней суточной дозе 695 мг значение Аэ было выше на 10,26% ($p < 0,05$), чем в группе контроля. В группе контроля и у пациентов, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг не отмечено достоверной разницы в значениях Аэ ($p = 0,064$). В группе пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг, показатель Аэ был выше на 20,51% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 9,30% ($p < 0,01$), чем в группе сравнения, на 11,90% ($p < 0,01$), чем в 1 группе. В группе пациентов, принимающих нилотиниб в суточной дозе 800 мг значение показателя Аэ было выше на 25,64% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 13,95% ($p < 0,01$), чем в группе сравнения, на 16,66% ($p < 0,01$), чем в 1 группе. Во 2 и 3 группах не выявлено достоверной разницы между показателями Аэ ($p = 0,542$).

Индекс дыхательной пробы ИДП у пациентов с ХМЛ прогрессивно снижался. У пациентов в группе контроля, группе сравнения и 1 группе достоверных отличий в значении индекса ИДП выявлено не было. У пациентов, принимающих ИТК II поколения индекс ИДП был достоверно снижен. Во 2 группе значение индекса ИДП было меньше на 8,24% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. В 3 группе пациентов индекс ИДП был ниже на 32,90% ($p < 0,01$), чем в группе контроля, на 31,09% ($p < 0,01$), чем в группе сравнения, на 30,39% ($p < 0,01$), чем в 1 группе, на 26,88% ($p < 0,01$), чем во 2 группе.

Значение показателя резерва кровотока РКК также достоверно не отличались в группах контроля, сравнения и 1 группы. Однако во 2 группе индекс РКК был выше на 4,06% ($p < 0,05$), чем в группе контроля, на 3,41% ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, на 2,96% ($p < 0,05$), чем в 1 группе. Значение РКК в 3 группе превышало на 6,43% ($p < 0,01$) значение РКК в группе контроля, на 5,75% ($p < 0,01$) в группе сравнения, на 5,28% ($p < 0,01$) в 1 группе, на 2,26% ($p < 0,01$) во 2 группе.

Сочетание изменений в показателях М, Кv и РКК свидетельствует о наличии спастического типа микроциркуляции у больных ХМЛ. Особенно выражены эти изменения у пациентов, принимающих ИТК II поколения (Рис. 30).

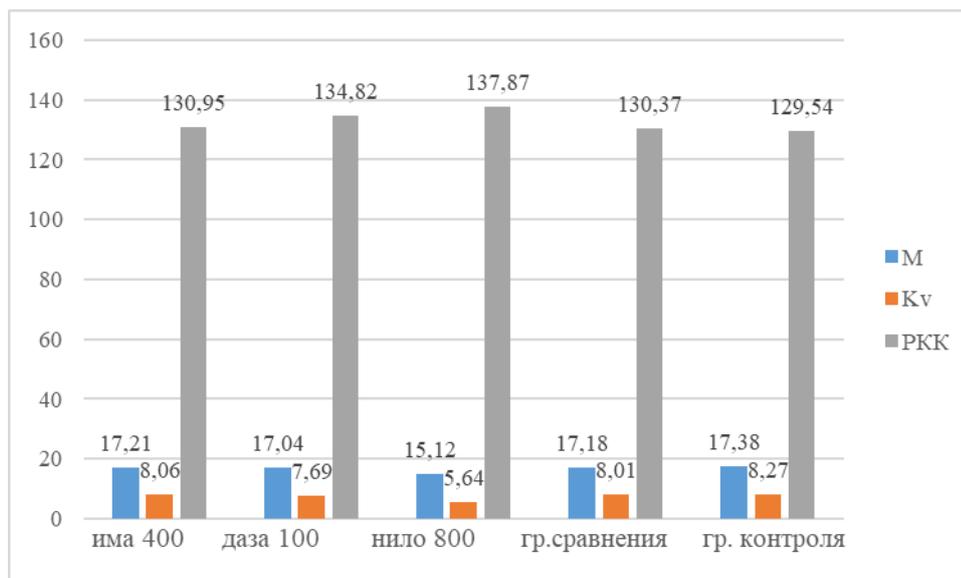


Рис 30. Изменения в показателях М, Kv и PCK у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, иматиниб в средней дозе 695 мг, у впервые выявленных пациентов.

Частота встречаемости различных типов микроциркуляции у пациентов с ХМЛ, принимающих терапию ИТК представлена на рисунке 31.

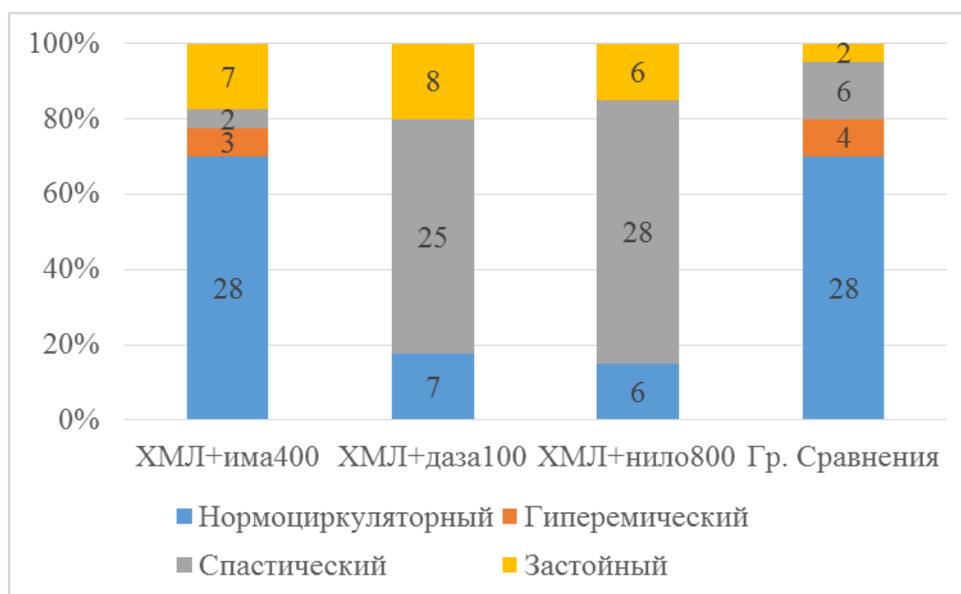


Рис. 31. Типы микроциркуляции у больных ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, иматиниб в средней дозе 695 мг, у впервые выявленных пациентов.

В ходе исследования нами выявлено, что у пациентов, принимающих

дазатиниб 100 мг и нилотиниб 800 мг, чаще встречается спастический тип микроциркуляции. Причем в группах приема иматиниба в средней суточной дозе 400 мг и 695 мг преобладает нормоциркуляторный тип, он составил по 70%, также в данных группах имеется гиперемический тип микроциркуляции, его частота составила 7,7% и 10% соответственно, спастический тип – 5% и 15% соответственно и застойный тип микроциркуляции – 17,7% и 5% соответственно. В группах приема дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг нормоциркуляторный тип микроциркуляции выявлялся у 17,7% и 15% пациентов соответственно, спастический тип у 62,5% и 70% пациентов соответственно, доля застойного типа составила 20% и 15% соответственно. Увеличение частоты встречаемости у пациентов, принимающих ИТК II поколения, спастического и застойного типов 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.

Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке S_m у пациентов с ХМЛ в группе сравнения был ниже на 5,01% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. В 1 группе индекс S_m был ниже, чем в группе контроля, но недостоверно (на 3,49%, $p = 0,055$). Во 2 и 3 группах индекс S_m был ниже на 12,20% ($p < 0,001$) и 18,08% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 7,57% ($p < 0,001$) и 13,76% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, на 9,03% ($p < 0,001$) и 15,12% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. В 3 группе показатель индекса был ниже на 6,69% ($p < 0,001$) в сравнении со 2 группой.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I также был снижен в группах пациентов, принимающих ИТК II поколения. В группе сравнения значение I было ниже на 8,03% ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, в 1 группе – на 5,27% ($p < 0,001$). Во 2 группе пациентов индекс I был ниже на 28,35% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 22,10% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения и на 24,37% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. В 3 группе изменения индекса были более выраженные, его значение было на 39,61% ($p < 0,001$) ниже значения в контрольной

группе, на 34,34% ($p < 0,001$) ниже, чем в группе сравнения, на 36,25% ($p < 0,001$), чем в 1 группе, на 15,71% ($p < 0,01$) ниже, чем во 2 группе.

Индекс I коррелирует со значением Ам. В результате исследования было отмечено снижение обоих индексов, что свидетельствует о возможных функциональных расстройствах и компенсации.

Значения показателей Херста (R/S), относительной энтропии (Ho) и коэффициента корреляционной размерности (D_2) достоверно не отличались между группами.

При изучении корреляционных взаимосвязей параметров, выявленных при использовании метода ЛДФ выявлена зависимость показателя перфузии M от коэффициента вариации Kv у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг (рис. 32). Данные результаты можно расценить как влияние регуляции сосудов микроциркуляторного русла на перфузию кровью тканей.

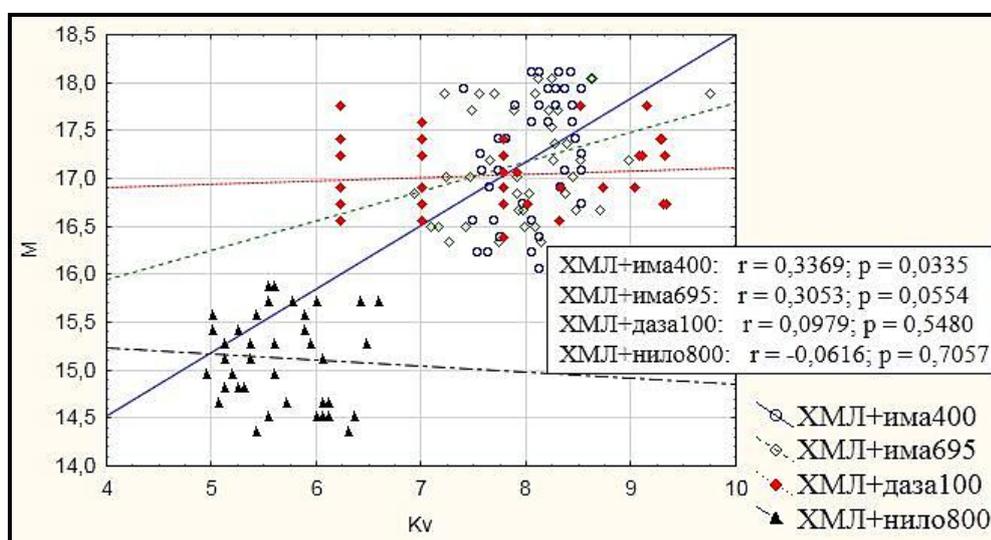


Рис 32. Корреляционная взаимосвязь между показателем перфузии M и коэффициентом вариации Kv.

Между показателем перфузии M и нейрогенным компонентом Ан у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг наблюдается умеренная достоверная взаимосвязь ($r_1 = 0,45$, $p = 0,0032$), у пациентов, принимающих иматиниб 695 мг,

дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг наблюдается незначительная взаимосвязь ($r_2=-0,08$, $p=0,71$; $r_3=0,25$, $p=0,12$; $r_4=0,17$, $p=0,31$ соответственно) (рис. 33). Однако между показателем перфузии М и эндотелиальным Аэ и миогенным Ам компонентами колебаний микрокровотока не наблюдалось значимых корреляций, что может свидетельствовать о более значимом вкладе нейрогенного компонента в регуляцию микрокровотока.

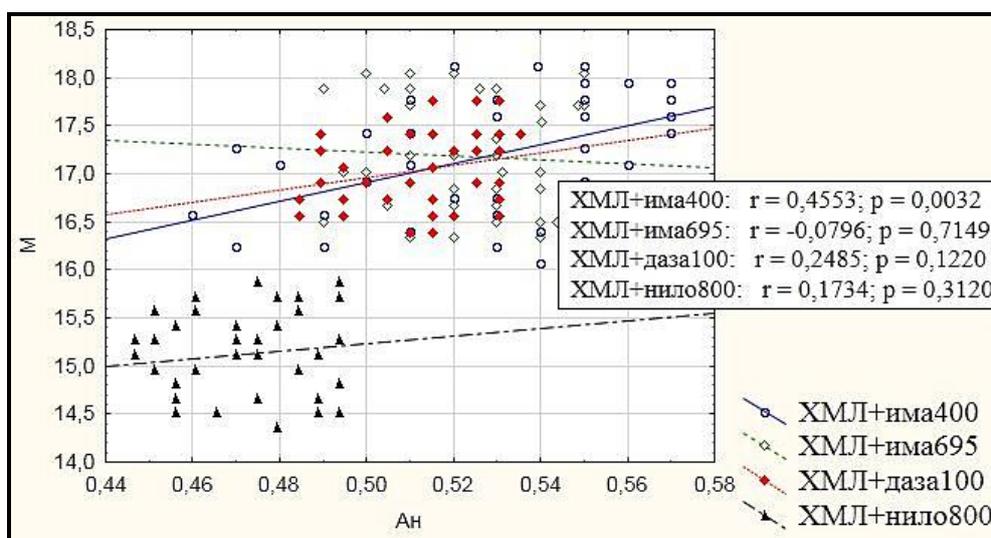


Рис 33. Корреляционная взаимосвязь между показателем перфузии М и нейрогенным компонентом колебаний микрокровотока Ан.

Анализ взаимосвязей коэффициента вариации K_v выявил тесную взаимосвязь с индексом дыхательной пробы ИДП и индексом относительной перфузионной сатурации кислорода Sm (рис. 34, 35). Так, наиболее выраженные связи наблюдаются у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и дазатиниб 100 мг ($r_1=0,83$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$ с ИДП и $r_1=0,75$, $p<0,001$; $r_3=-0,38$, $p=0,015$ с Sm). У пациентов, принимающих иматиниб 695 мг и нилотиниб 800 мг эти взаимосвязи менее выражены ($r_2=0,24$, $p=0,17$; $r_4=-0,12$, $p=0,72$ с ИДП и $r_2=0,23$, $p=0,14$; $r_4=0,20$, $p=0,20$ с Sm). Данная связь индексов предположительно указывает на зависимость нарушения регуляции сосудистой стенки и восстановление микрокровотока в ходе проведения дыхательной пробы, а также нарушение перфузионной сатурации кислорода.

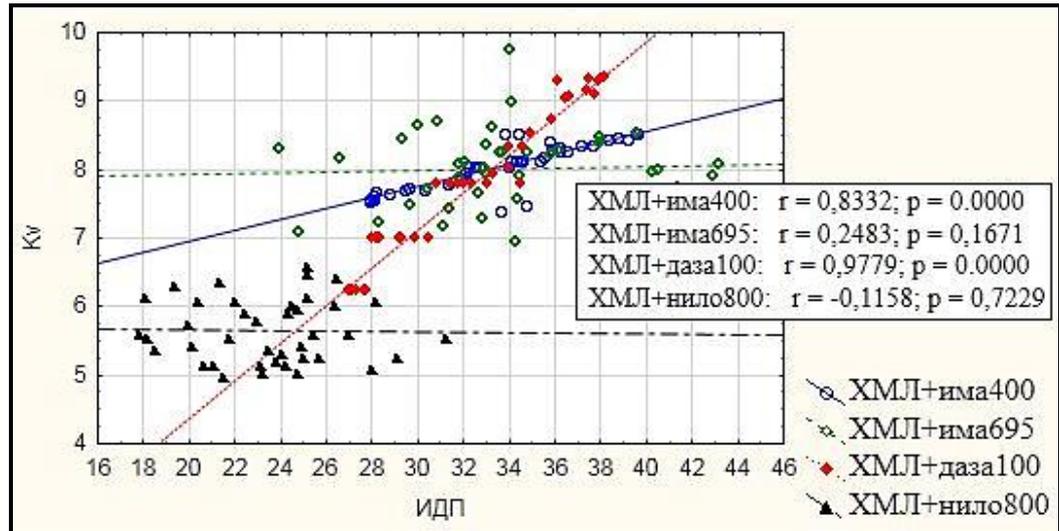


Рис 34. Корреляционная взаимосвязь между Kv и ИДП.

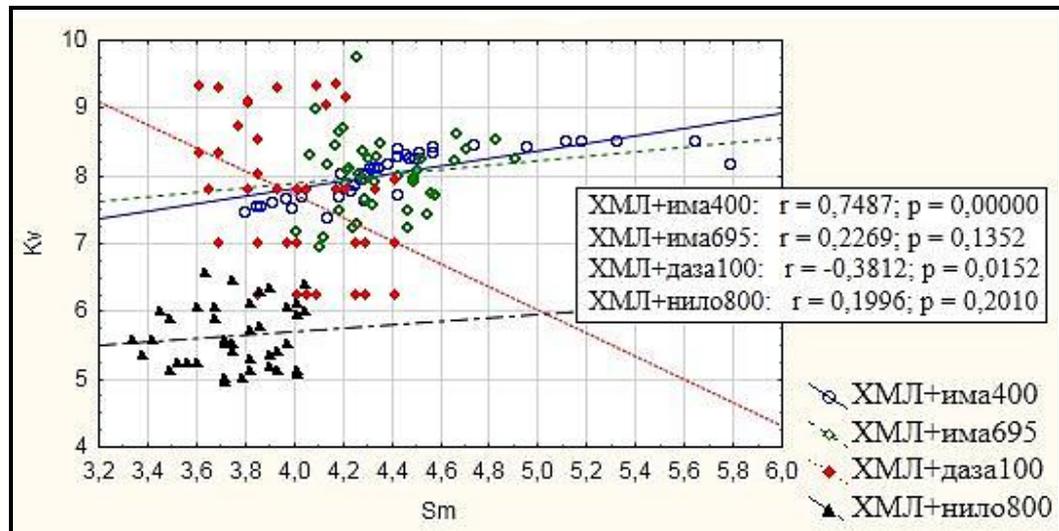


Рис 35. Корреляционная взаимосвязь между Kv и Sm.

На рисунке 36 показаны тесные взаимосвязи значений индекса дыхательной пробы ИДП и эндотелиального компонента колебаний микрокровотока $A\alpha$ у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг ($r_1=-0,36$, $p<0,05$; $r_2=0,59$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$; $r_4=0,76$, $p<0,001$ соответственно), что может отражать влияние нарушения эндотелиальной регуляции на результат дыхательной пробы.

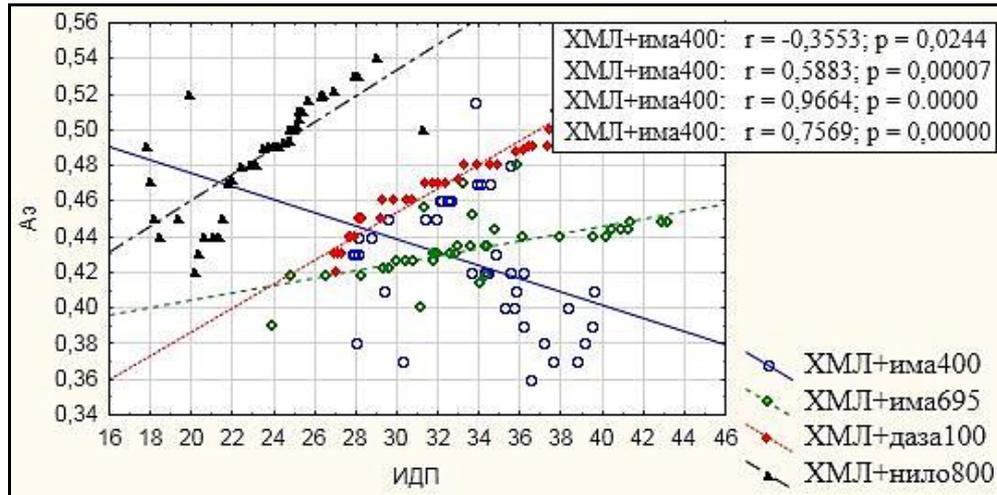


Рис 36. Корреляционная взаимосвязь между эндотелиальным компонентом колебаний микрокровотока Аэ и ИДП.

Таким образом, при исследовании микроциркуляции методом ЛДФ были выявлены нарушения перфузии тканей кровью и регуляторных механизмов как в покое, так и при проведении дыхательной и окклюзионной проб.

3.3. Корреляционный анализ результатов лазерной доплеровской флоуметрии

Нами были изучены корреляционные взаимосвязи между значениями индексов ABI, САVI, ТКИМ, показателями липидного спектра и значениями, полученными при использовании метода ЛДФ. Значения коэффициентов корреляции представлены в таблице 10.

Таблица 10. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного и углеводного обменов и показателями ЛДФ у пациентов с ХМЛ, при приеме ИТК.

Показатели	Препарат	М	Кv	Ан	Ам	Аэ	ИДП	РКК	Sm	I
ОХ	Има400	0,26	0,96***	0,77***	0,77***	-0,24	0,79***	0,78***	0,90***	0,94***
	Има695	-0,17	0,02	0,47**	0,79***	0,75***	0,77***	-0,19	0,64***	0,82***
	Даза100	-0,01	0,84***	-0,51***	-0,05	0,86***	0,85***	-0,08	-0,48**	-0,06
	Нило800	-0,08	0,37*	-0,05	0,12	0,59***	0,59***	0,21	-0,05	-0,21
ХС-ЛПНП	Има400	0,28	0,61***	0,62***	0,57***	-0,34*	0,68***	0,66***	0,59***	0,59***
	Има695	-0,11	-0,09	0,50***	0,86***	0,82***	0,60***	-0,32*	0,67***	0,89***

Продолжение таблицы 10

	Даза100	-0,09	0,26	-0,25	0,09	0,27	0,27	0,10	-0,20	0,03
	Нило800	0,44**	-0,05	-0,03	0,05	0,34*	0,38*	-0,03	0,15	-0,07
ХС-ЛПОНП	Има400	0,32*	0,78***	0,74***	0,65***	-0,49**	0,76***	0,75***	0,69***	0,74***
	Има695	-0,07	0,17	0,18	0,13	0,11	0,11	-0,33*	-0,08	0,17
	Даза100	0,15	0,82***	-0,31	-0,05	0,79***	0,80***	-0,02	-0,21	-0,11
	Нило800	-0,01	0,09	-0,09	0,02	0,84***	0,88***	0,17	0,05	-0,08
ХС-ЛПВП	Има400	0,14	0,91***	0,74***	0,73***	-0,25	0,76***	0,76***	0,86***	0,91***
	Има695	-0,16	-0,06	0,33*	0,75***	0,69***	0,66***	-0,20	0,61***	0,78***
	Даза100	-0,01	0,87***	-0,30	-0,09	0,86***	0,87***	-0,06	-0,40**	-0,19
	Нило800	0,09	0,11	-0,07	-0,10	0,85***	0,85***	0,02	0,07	-0,11
ТГ	Има400	0,29	0,98***	0,80***	0,81***	-0,32*	0,83***	0,81***	0,92***	0,97***
	Има695	-0,13	-0,02	0,58***	0,95***	0,90***	0,64***	-0,29	0,74***	0,98***
	Даза100	0,04	0,97***	-0,43**	-0,13	0,94***	0,96***	-0,07	-0,38*	-0,12
	Нило800	0,17	0,08	-0,19	-0,02	0,89***	0,92***	0,11	0,09	-0,14
КА	Има400	0,34*	0,94***	0,76***	0,77***	-0,44**	0,82***	0,83***	0,91***	0,93***
	Има695	-0,13	0,03	0,58***	0,96***	0,90***	0,64***	-0,28	0,74***	0,98***
	Даза100	0,08	0,97***	-0,41**	-0,15	0,93***	0,97***	-0,04	-0,37*	-0,13
	Нило800	-0,12	0,13	-0,25	0,03	0,09	0,03	-0,01	-0,19	-0,29
АВІ	Има400	0,34*	0,97***	0,80***	0,82***	-0,30	0,84***	0,82***	0,93***	0,96***
	Има695	-0,14	-0,12	0,55***	0,92***	0,89***	0,64***	-0,24	0,72***	0,97***
	Даза100	0,13	0,96***	-0,41**	-0,19	0,96***	0,97***	0,09	-0,32*	-0,16
	Нило800	0,16	0,08	-0,16	-0,04	0,87***	0,91***	0,08	0,04	-0,15
САVІ	Има400	0,29	0,65***	0,70***	0,66***	-0,47**	0,72***	0,66***	0,66***	0,62***
	Има695	-0,25	0,02	0,63***	0,64***	0,69***	0,83***	-0,16	0,63***	0,67***
	Даза100	0,07	0,96***	-0,38*	-0,11	0,97***	0,97***	-0,10	-0,34*	-0,05
	Нило800	0,25	0,04	-0,10	-0,14	0,79***	0,82***	0,22	0,18	-0,08
ТКИМ	Има400	0,13	0,06	0,03	0,02	-0,32*	0,09	0,08	0,06	0,02
	Има695	-0,14	0,05	0,38*	0,72***	0,61***	0,75***	-0,19	0,57***	0,73***
	Даза100	-0,21	-0,49**	0,35*	0,12	-0,48**	-0,47**	0,10	0,30	0,19
	Нило800	0,23	-0,22	0,25	0,07	0,02	0,02	-0,23	0,07	-0,07
Глюкоза	Има400	-0,16	0,01	-0,10	-0,08	0,28	-0,13	-0,02	-0,01	0,07
	Има695	-0,15	-0,02	0,56***	0,95***	0,89***	0,67***	-0,26	0,73***	0,96***
	Даза100	0,08	0,79***	-0,29	-0,16	0,84***	0,84***	0,08	-0,37*	-0,04
	Нило800	0,06	0,02	0,38*	0,06	0,11	0,20	0,16	0,01	0,12

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

У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК, наиболее тесные взаимосвязи показателей липидного обмена обнаружены с индексом дыхательной пробы (ИДП). Наиболее тесная связь параметра ИДП у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг выявлена

с показателями ОХ, ХС-ЛПВП, ТГ, ЛПИ и индекса жесткости сосудов. Кроме того, выявлены тесные корреляции показателей липидного обмена с нормированными значениями амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной (Ан) и эндотелиальной (Аэ) регуляциями. Наиболее тесно показатель Ан коррелирует с уровнем ОХ, ТГ, коэффициента атерогенности, ЛПИ и показателем жесткости сосудов. Показатель Аэ взаимосвязан с уровнем всех компонентов липидного спектра – с ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА, а также с ЛПИ, индексом жесткости сосудов, и ТКИМ. Выявленные в ходе анализа корреляции могут отражать взаимосвязь процессов атерогенеза с процессами нарушения регуляции сосудистой стенки преимущественно за счет нейрогенного и эндотелиального компонента. Это может быть связано с изменением жесткости сосудистой стенки, особенно при приеме нилотиниба 800 мг/сут.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил единство нарушений микроциркуляции и процессов атерогенеза, что выражалось в тесной взаимосвязи показателей липидного спектра, показателей инструментальных методов исследования и показателей, полученных с помощью метода ЛДФ.

3.4. Изменения показателей биохимических маркеров повреждения эндотелия у больных ХМЛ

Сердечно-сосудистые эффекты ИТК могут приводить к повышенной реактивности эндотелия [104]. Сообщается, что нилотиниб и понатиниб ингибируют пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток *in vitro*, это может повлиять на регенерацию сосудов [77, 228]. Применение дазатиниба вызывает дисфункцию легочных эндотелиальных клеток *in vivo* и *in vitro*, что приводит к ремоделированию легочных сосудов [120].

Нами проводился анализ прямых (гомоцистеин, ЭТ-1) и непрямых (СРБ, фибриноген) маркеров дисфункции эндотелия. Также определялся уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является маркером ангиогенеза (таблица 11).

Таблица 11. 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=25
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: */**/** - 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.

Мы отметили увеличение значений маркеров системного воспаления у пациентов, принимающих ИТК II поколения. СРБ является маркером, не только характеризующим риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и наличие сердечно-сосудистого заболевания. Накоплено множество экспериментальных данных, указывающих на прямую причинную роль СРБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, СРБ присутствует в атеросклеротических бляшках вместе с макрофагами, комплементом и окисленным ХС-ЛПНП [130]. Уровень СРБ в группе сравнения был выше на 55,48% (p<0,001), а в 1 группе на 45,21% (p<0,001) в сравнении с группой контроля. Во 2 группе пациентов значение СРБ было выше на 109,59% (p<0,001) в сравнении с группой контроля, на 34,80% (p<0,001) в сравнении с группой сравнения, на 44,34% (p<0,001) в сравнении с 1 группой. В третьей группе у больных ХМЛ уровень СРБ был выше на 270,55% (p<0,001), чем в контрольной группе, на 138,33% (p<0,001), чем в группе сравнения, на 155,19% (p<0,001), чем в 1 группе, на 76,79% (p<0,001), чем во 2 группе.

Результаты исследования FSC (154211 случаев сердечно-сосудистых

заболеваний и 31 проспективное исследование) показали, что повышенная концентрация фибриногена является фактором риска для развития коронарных сосудистых событий, инсульта, может приводить к летальному исходу [234]. Уровень фибриногена в группе сравнения был выше, чем в группе контроля на 14,19% ($p < 0,01$), в 1 группе концентрация фибриногена была выше на 9,78% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. Наиболее значимые изменения выявлены у пациентов, принимающих ИТК II поколения. При приеме дазатиниба в суточной дозе 100 мг уровень фибриногена был выше на 26,81% ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, на 11,05% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, на 15,52% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. При приеме нилотиниба в суточной дозе 800 мг содержание фибриногена было выше на 29,97% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 13,81% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, на 18,39% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. Разница со 2 группой была недостоверной ($p = 0,481$).

Гомоцистеин может опосредовать развитие сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных механизмов, такими как его неблагоприятное воздействие на сосудистый эндотелий и гладкомышечные клетки с дальнейшими субклиническими изменениями в артериальной стенке и ее функции. Некоторые из предполагаемых механизмов включают увеличение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальную дисфункцию, окислительное повреждение, увеличение синтеза коллагена [75]. Уровень гомоцистеина в группе сравнения был выше на 8,15% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. В 1 группе пациентов уровень гомоцистеина был выше на 2,25% ($p = 0,058$) в сравнении с группой контроля, что не являлось достоверно значимым различием, а также на 5,46% ($p < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. Во 2 группе концентрация гомоцистеина была выше на 17,27% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 8,43% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения и на 14,69% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. В 3 группе уровень гомоцистеина была выше на 15,88% ($p < 0,001$), чем в группе контроля, на 7,14% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения и на 13,33% ($p < 0,001$), чем в 1 группе. Достоверной разницы в значениях концентраций

гомоцистеина в 1 и 2 группе не выявлено ($p=0,09$).

Большой ЭТ-1 ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью и сердечной недостаточностью, не зависящей от клинической картины, и показывает прогностическую ценность, сравнимую с мозговым натрийуретическим пептидом [151]. В группе сравнения и 1 группе уровень ЭТ-1 был выше, чем в контрольной группе на 375% ($p<0,001$) и на 300% ($p<0,001$) соответственно. Достоверной разницы в уровне ЭТ-1 между 1 группой и группой сравнения не выявлено. Во 2 группе уровень ЭТ-1 был выше, чем в группе контроля на 700% ($p<0,001$), чем в группе сравнения на 68,42% ($p<0,001$), на 100% ($p<0,001$), чем в 1 группе. В 3 группе уровень ЭТ-1 был выше, чем в группе контроля на 2125% ($p<0,001$), чем в группе сравнения на 368,42% ($p<0,001$), на 456,25% ($p<0,001$), чем в 1 группе, на 178,125% ($p<0,001$), чем во 2 группе.

В исследовании Chand R. et al. (2016) было отмечено, что экспрессия VEGF в костном мозге была увеличена при всех гематологических новообразованиях, включая острый лейкоз, хронические лейкозы, множественную миелому и неходжкинские лимфомы. Было замечено, что наибольшие уровни VEGF в сыворотке крови были замечены при ХМЛ ($1011,5\pm 789,09$ пг/мл), что указывает на максимальный ангиогенный потенциал при заболевании. Другим важным признаком явилось значительное снижение уровня VEGF в сыворотке крови после лечения ХМЛ ($294,84\pm 401,17$ пг/мл, $p=0,037$). Это подчеркнуло важность ангиогенеза в патогенезе гематологических злокачественных новообразований [269]. Уровень VEGF в группе сравнения был выше на 118,21% ($p<0,001$), чем в группе контроля. В 1 группе уровень VEGF был выше на 54,17% ($p<0,001$), чем в группе контроля и ниже на 29,34% ($p<0,001$), чем в группе сравнения. Во 2 и 3 группах концентрация VEGF была значительно выше, чем в контрольной группе на 209,20% ($p<0,001$) и 365,41% ($p<0,001$), чем в группе сравнения на 46,69% ($p<0,001$) и 113,29% ($p<0,001$), чем в 1 группе на 100,55% ($p<0,001$) и 201,86% ($p<0,001$) соответственно. В 3 группе уровень VEGF превышал таковой во 2 группе на 50,52% ($p<0,001$).

В результате исследования взаимосвязей отмечено, что концентрации СРБ и фибриногена зависимы между собой у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг и нилотиниб 800 мг ($r_1=0,96$, $p<0,001$; $r_2=0,78$, $p<0,001$; $r_4=0,54$, $p<0,001$), у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг отмечена слабая корреляция ($r=-0,12$, $p=0,61$;) (рис. 37).

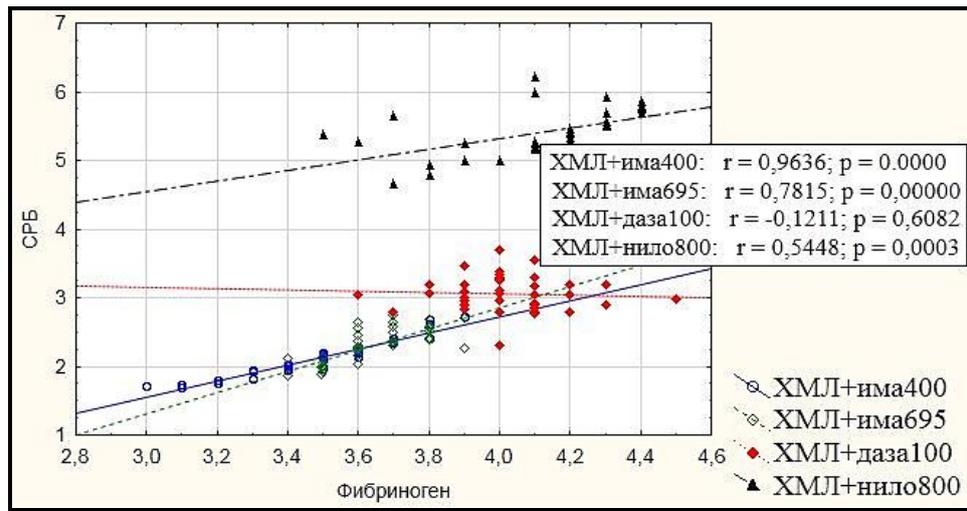


Рис 37. Корреляционная взаимосвязь между уровнем фибриногена и С-реактивного белка.

У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК I и II поколений наблюдалась взаимосвязь между концентрацией ЭТ-1 и VEGF ($r_1=0,68$, $p<0,001$ при приеме иматиниба 400 мг; $r_2=0,58$, $p<0,001$ при приеме иматиниба 695 мг; $r_3=0,61$, $p<0,001$ при приеме дазатиниба 100 мг; $r_4=0,34$, $p<0,05$ при приеме нилотиниба 800 мг) (рис. 38).

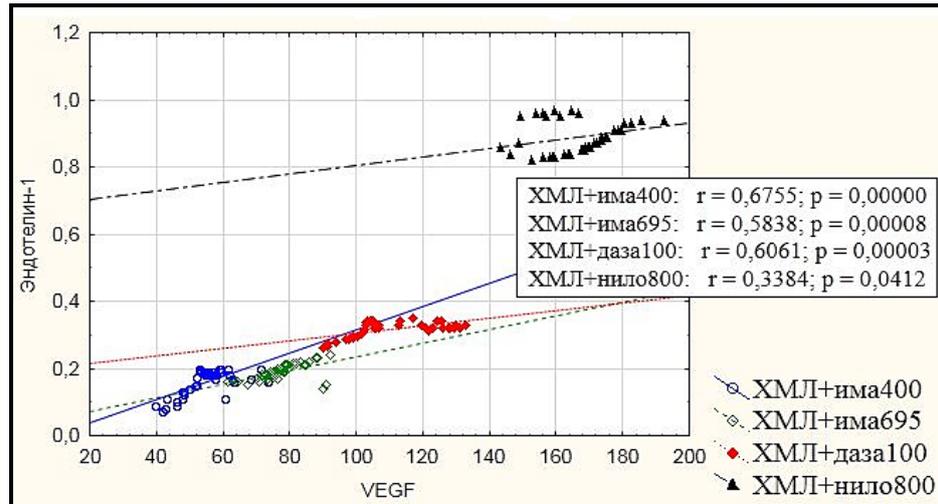


Рис 38. Корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и эндотелиального фактора роста VEGF.

Учитывая то, что рост концентрации гомоцистеина предшествует увеличению уровня ЭТ-1 и VEGF, нами была выявлена прямая взаимосвязь между данными параметрами у пациентов с ХМЛ, принимающими иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг. Зависимость уровня гомоцистеина и ЭТ-1 была представлена следующим образом: $r_1=0,80$, $p<0,001$; $r_2=0,62$, $p<0,001$; $r_3=0,63$, $p<0,001$; $r_4=0,93$, $p<0,001$ соответственно, зависимость уровня гомоцистеина и VEGF – $r_1=0,88$, $p<0,001$; $r_2=0,695$, $p<0,001$; $r_3=0,94$, $p<0,001$; $r_4=0,38$, $p<0,001$ соответственно (рис. 39, 40).

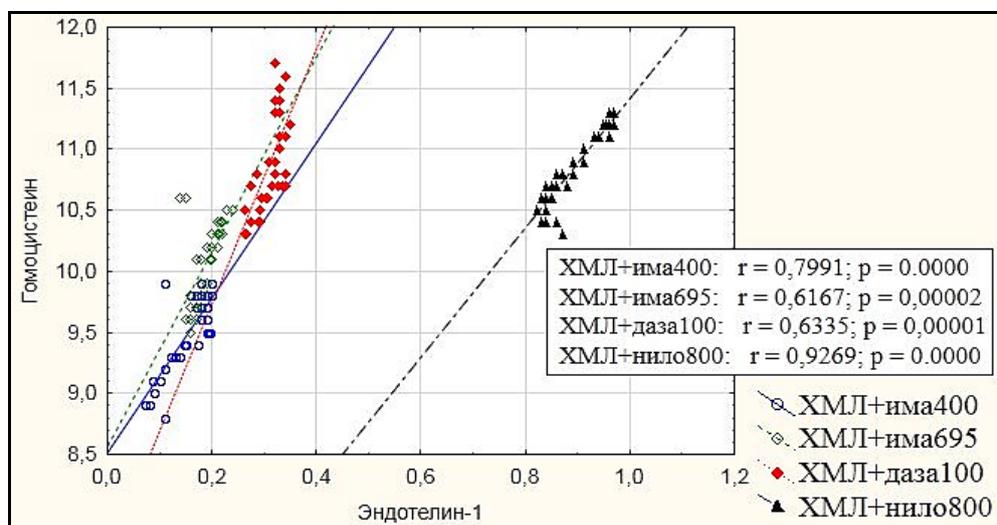


Рис 39. Корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и ЭТ-1.

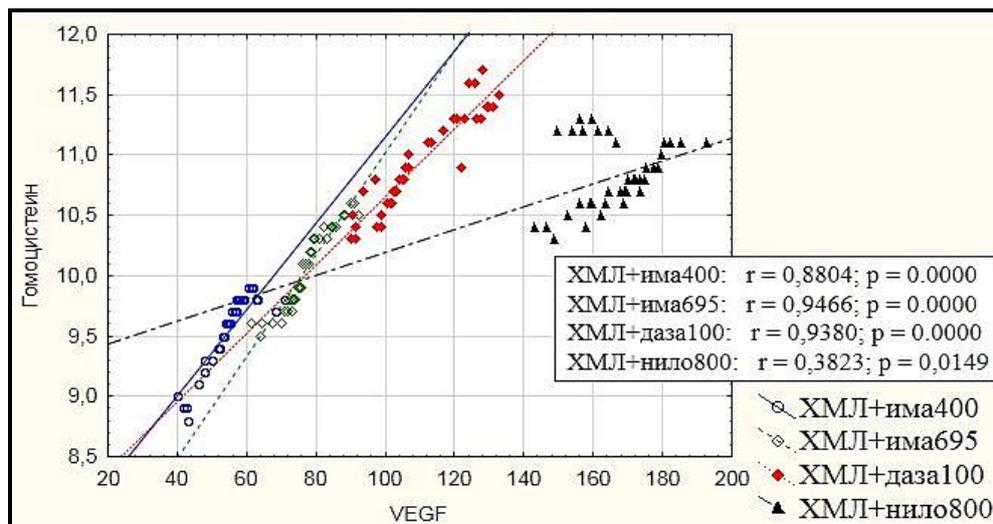


Рис 40. Корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и эндотелиального фактора роста VEGF.

Взаимосвязь и общность процессов развития системного воспаления у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг и нилотиниб 800 мг подтверждают корреляционные взаимосвязи СРБ и гомоцистеина ($r_1=0,95$, $p<0,001$; $r_2=0,94$, $p<0,001$; $r_3=-0,13$, $p=0,41$; $r_4=0,84$, $p<0,001$ соответственно), СРБ и ЭТ-1 ($r_1=0,59$, $p<0,001$; $r_2=0,78$, $p<0,001$; $r_3=-0,09$, $p=0,52$; $r_4=0,97$, $p<0,001$ соответственно), СРБ и VEGF ($r_1=0,93$, $p<0,001$; $r_2=0,96$, $p<0,001$; $r_3=-0,16$, $p=0,32$; $r_4=0,22$, $p=0,15$ соответственно), фибриногена и гомоцистеина ($r_1=0,93$, $p<0,001$; $r_2=0,85$, $p<0,001$; $r_3=0,81$, $p<0,001$; $r_4=0,84$, $p<0,001$ соответственно), фибриногена и ЭТ-1 ($r_1=0,56$, $p<0,001$; $r_2=0,52$, $p<0,001$; $r_3=0,64$, $p<0,001$; $r_4=0,77$, $p<0,001$ соответственно), фибриногена и VEGF ($r_1=0,97$, $p<0,001$; $r_2=0,85$, $p<0,001$; $r_3=0,86$, $p=0,41$; $r_4=0,51$, $p<0,001$ соответственно).

3.5. Корреляционный анализ результатов биохимического исследования маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции

Были выявлены корреляционные взаимосвязи между показателями липидного и углеводного обменов с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Значения коэффициентов корреляции представлены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляционные взаимосвязи между значениями маркеров системного воспаления, дисфункции эндотелия и нарушениями липидного и углеводного обменов у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК.

Показатели	Препарат	СРБ, мг/мл	Фибриноген, г/л	Гомоцистеин, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл	VEGF, пг/мл
ОХ	Има400	0,96***	0,95***	0,91***	0,54***	0,96***
	Има695	0,86***	0,79***	0,83***	0,73***	0,83***
	Даза100	-0,15	0,67***	0,83***	0,49**	0,84***
	Нило800	0,65***	0,59***	0,61***	0,67***	0,22
ХС-ЛПНП	Има400	0,63***	0,58***	0,67***	0,45**	0,62***
	Има695	0,85***	0,78***	0,90***	0,60***	0,91***
	Даза100	-0,08	0,56***	0,31*	0,38*	0,35**
	Нило800	0,28	0,56***	0,43**	0,39*	0,81***
ХС-ЛПОНП	Има400	0,78***	0,74***	0,80***	0,36*	0,77***
	Има695	0,14	0,07	0,17	0,11	0,15
	Даза100	-0,14	0,62***	0,82***	0,28	0,81***
	Нило800	0,92***	0,73***	0,88***	0,94***	0,28
ХС-ЛПВП	Има400	0,92***	0,90***	0,88***	0,63***	0,92***
	Има695	0,80***	0,77***	0,79***	0,67***	0,80***
	Даза100	-0,10	0,78***	0,84***	0,51***	0,89***
	Нило800	0,91***	0,74***	0,87***	0,94***	0,36**
ТГ	Има400	0,98***	0,97***	0,94***	0,58***	0,98***
	Има695	0,95***	0,85***	0,98***	0,67***	0,97***
	Даза100	-0,17	0,77***	0,93***	0,59***	0,98***
	Нило800	0,86***	0,85***	0,97***	0,93***	0,43**
КА	Има400	0,95***	0,93***	0,92***	0,57***	0,95***
	Има695	0,96***	0,86***	0,97***	0,67***	0,96***
	Даза100	-0,19	0,78***	0,92***	0,58***	0,98***
	Нило800	0,15	0,03	-0,02	0,92***	-0,14
АВІ	Има400	0,98***	0,97***	0,94***	0,58***	0,98***
	Има695	0,94***	0,83***	0,98***	0,68***	0,97***
	Даза100	-0,19	0,78***	0,91***	0,60***	0,96***

Продолжение таблицы 12

	Нило800	0,86***	0,85***	0,96***	0,93***	0,45**
САVI	Има400	0,67***	0,63***	0,75***	0,37*	0,67***
	Има695	0,68***	0,66***	0,68***	0,56***	0,67***
	Дазат100	-0,16	0,74***	0,92***	0,58***	0,96***
	Нило800	0,75***	0,72***	0,89***	0,81***	0,44**
ТКИМ	Има400	0,06	0,02	0,11	-0,26	0,06
	Има695	0,77***	0,66***	0,73***	0,63***	0,72***
	Дазат100	0,20	-0,38*	-0,53***	-0,01	-0,49**
	Нило800	-0,02	0,03	0,03	0,02	0,25
Глюкоза	Има400	0,02	0,01	0,01	0,55	0,01
	Има695	0,94***	0,83***	0,97***	0,68***	0,98***
	Дазат100	-0,15	0,75***	0,76***	0,49**	0,84***
	Нило800	0,18	0,17	0,21	0,15	0,10

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

Корреляционный анализ показал выраженную взаимосвязь маркеров системного воспаления и показателей липидного и углеводного обмена. Так, у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг СРБ наиболее тесно коррелировал с уровнями общего холестерина, ХС-ЛПВП, ТГ, АВI, САVI. Уровни фибриногена и гомоцистеина более тесно связаны с уровнями ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА, АВI, САVI. Значения уровней ЭТ-1 и VEGF коррелировали с уровнями ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА, АВI, САVI.

Выраженные взаимосвязи уровня ТКИМ наблюдались у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 695 мг с уровнем СРБ ($r_2=0,77$, $p < 0,001$), фибриногена ($r_2=0,66$, $p < 0,001$), гомоцистеина ($r_2=0,73$, $p < 0,001$), ЭТ-1 ($r_2=0,63$, $p < 0,001$), VEGF ($r_2=0,72$, $p < 0,001$). У пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг уровень ТКИМ коррелировал с уровнем фибриногена ($r_3=-0,38$, $p < 0,05$), гомоцистеина ($r_3=-0,53$, $p < 0,001$), VEGF ($r_3=-0,49$, $p < 0,01$).

Уровень глюкозы был связан у пациентов, принимающих иматиниб 695 мг с

уровнем СРБ ($r_2=0,94$, $p<0,001$), фибриногена ($r_2=0,83$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_2=0,97$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_2=0,68$, $p<0,001$), VEGF ($r_2=0,98$, $p<0,001$). У пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг уровень глюкозы коррелировал с уровнем фибриногена ($r_3=0,75$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_3=0,76$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_3=0,49$, $p<0,01$), VEGF ($r_3=0,84$, $p<0,001$).

Реактивные виды кислорода образуются как естественные продукты метаболизма и играют важную роль в некоторых клеточных сигнальных путях, однако массовая выработка реактивных видов кислорода приводит к перекисному окислению липидов [213, 239]. Модификация липопротеинов, содержащих Аполипопротеин В, таких как ХС-ЛПНП, активируют эндотелиальные клетки [301].

Нами был выполнен анализ для определения взаимосвязей между маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателями микроциркуляции (таблица 13).

Таблица 13. Корреляционные взаимосвязи между маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателями, отражающими состояние микроциркуляторного русла.

Показатели	Препарат	СРБ, мг/мл	Фибриноген, г/л	Гомоцистеин, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл	VEGF, пг/мл
М	Има400	0,31*	0,30	0,34*	0,29	0,30
	Има695	-0,19	-0,08	-0,13	-0,39*	-0,14
	Даза100	-0,14	0,13	0,06	-0,12	0,11
	Нило800	-0,05	0,21	0,16	0,01	0,38*
Кv	Има400	0,99***	0,97***	0,94***	0,57***	0,98***
	Има695	-0,05	0,05	0,01	-0,12	-0,02
	Даза100	-0,22	0,77***	0,91***	0,54***	0,96***
	Нило800	0,11	0,06	0,08	0,13	0,05
Ан	Има400	0,81***	0,78***	0,83***	0,51***	0,81***

Продолжение таблицы 13

	Има695	0,52***	0,51***	0,58***	0,28	0,58***
	Даза100	0,12	-0,26	-0,41**	-0,30	0,37*
	Нило800	-0,14	-0,07	-0,17	-0,16	0,02
Ам	Има400	0,83***	0,81***	0,78***	0,46**	0,85***
	Има695	0,92***	0,85***	0,95***	0,65***	0,96***
	Даза100	0,32*	-0,20	-0,02	-0,02	-0,11
	Нило800	0,02	0,12	0,01	0,01	0,25
Аэ	Има400	-0,33*	-0,26	-0,42**	0,04	-0,33*
	Има695	0,85***	0,77***	0,89***	0,59***	0,91***
	Даза100	-0,19	0,76***	0,93***	0,58***	0,97***
	Нило800	0,84***	0,71***	0,87***	0,88***	0,29
ИДП	Има400	0,84***	0,82***	0,88***	0,48**	0,86***
	Има695	0,63***	0,59***	0,64***	0,56***	0,63***
	Даза100	-0,17	0,77***	0,93***	0,58***	0,97***
	Нило800	0,83***	0,76***	0,90***	0,90***	0,38*
РКК	Има400	0,82***	0,81***	0,91***	0,55***	0,83***
	Има695	-0,25	-0,26	-0,29	-0,06	-0,27
	Даза100	0,14	-0,03	-0,08	0,14	-0,04
	Нило800	0,09	-0,02	0,12	0,08	-0,02
Sm	Има400	0,94***	0,90***	0,89***	0,53***	0,94***
	Има695	0,70***	0,64***	0,73***	0,51***	0,74***
	Даза100	0,23	-0,29	-0,42**	-0,14	-0,39*
	Нило800	0,10	0,01	0,04	0,12	0,11
I	Има400	0,98***	0,96***	0,92***	0,59***	0,97***
	Има695	0,94***	0,83***	0,98***	0,66***	0,98
	Даза100	0,34*	-0,23	-0,13	0,01	-0,16
	Нило800	-0,18	-0,24	-0,06	-0,16	-0,18

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

В результате анализа обнаружены следующие зависимости. У пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг величина перфузии М взаимосвязана с

концентрацией СРБ ($r_1=0,31$, $p<0,05$), гомоцистеина ($r_1=0,34$, $p<0,05$), у пациентов, принимающих иматиниб 695 мг – с концентрацией ЭТ-1 ($r_2=-0,39$, $p<0,05$). Коэффициент вариации Kv тесно коррелировал у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг с уровнем СРБ ($r_1=0,99$, $p<0,001$), фибриногена ($r_1=0,97$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_1=0,94$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_1=0,57$, $p<0,001$), VEGF ($r_1=0,98$, $p<0,001$), у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг – с уровнем фибриногена ($r_3=0,77$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_3=0,91$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_3=0,54$, $p<0,001$), VEGF ($r_3=0,96$, $p<0,001$). Благодаря полученным данным можно предположить, что применение ИТК оказывает незначительное влияние на микроциркуляцию, однако, данные препараты могут оказывать влияние на регуляцию сосудистой стенки. Значения нейрогенного компонента регуляции микрокровотока Ан были тесно связаны с уровнем СРБ у пациентов принимающих иматиниб 400 мг ($r_1=0,81$, $p<0,001$) и иматиниб 695 мг ($r_2=0,52$, $p<0,001$), с уровнем фибриногена у тех же групп пациентов ($r_1=0,78$, $p<0,001$; $r_2=0,51$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем гомоцистеина у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг ($r_1=0,83$, $p<0,001$), иматиниб 695 мг ($r_2=0,58$, $p<0,001$), дазатиниб 100 мг ($r_3=-0,41$, $p<0,001$), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг ($r_1=0,51$, $p<0,001$), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг ($r_1=0,81$, $p<0,001$), иматиниба 695 мг ($r_2=0,58$, $p<0,001$), дазатиниба 100 мг ($r_3=0,37$, $p<0,05$). Значения миогенного компонента регуляции микрокровотока Ам у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и 695 мг были тесно связаны с уровнем СРБ ($r_1=0,83$, $p<0,001$; $r_2=0,92$, $p<0,001$ соответственно), фибриногена ($r_1=0,81$, $p<0,001$; $r_2=0,85$, $p<0,001$ соответственно), гомоцистеина ($r_1=0,78$, $p<0,001$; $r_2=0,95$, $p<0,001$ соответственно), ЭТ-1 ($r_1=0,46$, $p<0,01$; $r_2=0,65$, $p<0,001$ соответственно) и VEGF ($r_1=0,85$, $p<0,001$; $r_2=0,96$, $p<0,001$ соответственно). У пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг отмечалась корреляция значений миогенного компонента Ам с СРБ ($r_3=0,32$, $p<0,05$). Наиболее тесные взаимосвязи наблюдались у маркеров повреждения сосудистого эндотелия со значениями эндотелиального компонента регуляции микрокровотока Аэ. Так, Аэ у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг,

иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, коррелировал с показателями СРБ ($r_1=-0,33$, $p<0,05$; $r_2=0,85$, $p<0,001$; $r_3=-0,19$, $p=0,23$; $r_4=0,84$, $p<0,001$ соответственно), фибриногена ($r_1=-0,26$, $p=0,06$; $r_2=0,77$, $p<0,001$; $r_3=0,76$, $p=0,23$; $r_4=0,71$, $p<0,001$ соответственно), гомоцистеина ($r_1=-0,42$, $p<0,01$; $r_2=0,89$, $p<0,001$; $r_3=0,93$, $p<0,001$; $r_4=0,87$, $p<0,001$ соответственно), ЭТ-1 ($r_1=0,04$, $p=0,73$; $r_2=0,59$, $p<0,001$; $r_3=0,58$, $p<0,001$; $r_4=0,88$, $p<0,001$ соответственно), VEGF ($r_1=-0,33$, $p<0,05$; $r_2=0,91$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$; $r_4=0,29$, $p=0,07$ соответственно). Так как наибольшее количество тесных взаимосвязей отмечено у эндотелиального компонента регуляции кровотока и маркерами повреждения эндотелия, можно предположить, при приеме ИТК оказывает отрицательное воздействие именно на вазорегулирующую функцию эндотелия.

Значения индекса дыхательной пробы ИДП также были тесно связаны с показателями повреждения эндотелия. ИДП у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, коррелировал с показателями СРБ ($r_1=0,84$, $p<0,001$; $r_2=0,63$, $p<0,001$; $r_3=-0,17$, $p=0,33$; $r_4=0,83$, $p<0,001$ соответственно), фибриногена ($r_1=0,82$, $p<0,001$; $r_2=0,59$, $p<0,001$; $r_3=0,77$, $p<0,001$; $r_4=0,76$, $p<0,001$ соответственно), гомоцистеина ($r_1=0,88$, $p<0,001$; $r_2=0,64$, $p<0,001$; $r_3=0,93$, $p<0,001$; $r_4=0,90$, $p<0,001$ соответственно), ЭТ-1 ($r_1=0,48$, $p<0,01$; $r_2=0,56$, $p<0,001$; $r_3=0,58$, $p<0,001$; $r_4=0,90$, $p<0,001$ соответственно), VEGF ($r_1=0,86$, $p<0,001$; $r_2=0,63$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$; $r_4=0,38$, $p<0,05$ соответственно). Данные взаимосвязи показывают зависимость процессов восстановления микроциркуляции после дыхательной пробы от выраженности повреждения эндотелия сосудов. Взаимосвязь значений показателя резерва кровотока РКК и маркерами ЭД наблюдалась у пациентов, принимавших иматиниб 400 мг (с СРБ, $r_1=0,82$, $p<0,001$, с фибриногеном, $r_1=0,81$, $p<0,001$, с гомоцистеином, $r_1=0,91$, $p<0,001$, с ЭТ-1, $r_1=0,55$, $p<0,001$, с VEGF, $r_1=0,83$, $p<0,001$). Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке Sm у пациентов с ХМЛ коррелировал с уровнем СРБ при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,94$, $p<0,001$; $r_2=0,70$, $p<0,001$ соответственно), с

уровнем фибриногена при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,90$, $p<0,001$; $r_2=0,64$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем гомоцистеина при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1=0,89$, $p<0,001$; $r_2=0,73$, $p<0,001$; $r_3=-0,42$, $p<0,01$ соответственно), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,53$, $p<0,001$; $r_2=0,51$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1=0,94$, $p<0,001$; $r_2=0,74$, $p<0,001$; $r_3=-0,39$, $p<0,05$ соответственно).

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I у пациентов с ХМЛ коррелировал с уровнем СРБ при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1=0,98$, $p<0,001$; $r_2=0,94$, $p<0,001$; $r_3=0,34$, $p<0,05$ соответственно), с уровнем фибриногена при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,96$, $p<0,001$; $r_2=0,83$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем гомоцистеина при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,92$, $p<0,001$; $r_2=0,98$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1=0,59$, $p<0,001$; $r_2=0,66$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг ($r_1=0,97$, $p<0,001$).

Нами проведен ROC-анализ бинарной классификации «наличие/отсутствие» ЭД по показателям микроциркуляторного русла, 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 показатель, отражающий наличие/отсутствие ЭД, вносят показатели, полученные методом ЛДФ, представленные в таблице 14.

Таблица 14. Значения коэффициентов модели бинарной логистической регрессии параметров микроциркуляции у пациентов с ХМЛ.

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента
β_0		28,92673
β_1	РКК	0,224423
β_2	Sm	-7,75283
β_3	I	-0,21549
β_4	R/S	30,30475
β_5	D2	-27,396

Используя метод математического моделирования возможно интерпретировать полученные результаты, для этого мы ввели ЭД-индекс микроциркуляции $f(y) = 1/(1+e^{-y})$, где

$$y = \beta_0 + \beta_1 \text{РКК} + \beta_2 \text{Sm} + \beta_3 \text{I} + \beta_4 \text{R/S} + \beta_5 \text{D2}.$$

Полученный индекс можно интерпретировать как вероятность наличия/отсутствия ЭД у пациентов с ХМЛ. Результаты ROC-анализа показали: площадь под кривой составила 0,983, чувствительность метода 92,5 %, специфичность метода 95,9 % (Рис. 41).

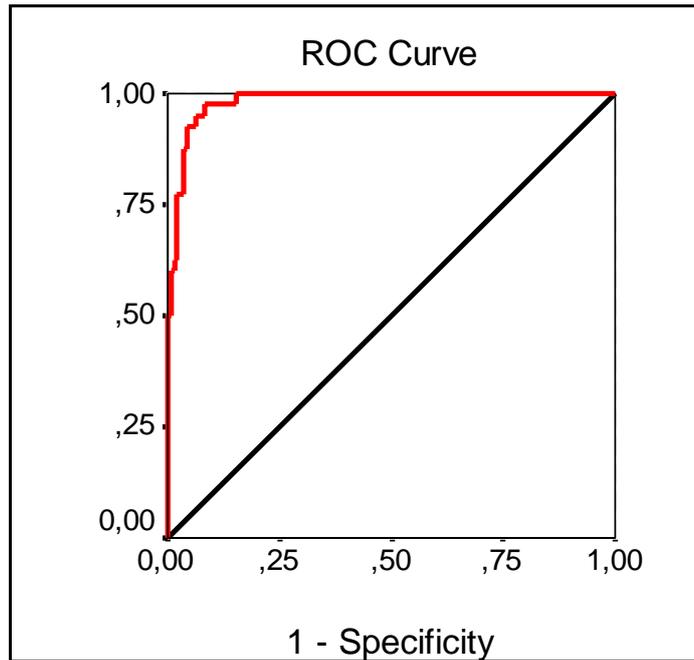


Рис 41. ROC-кривая (ЭД/ЭД-индекс у больных ХМЛ).

Значение, полученное в результате использования формулы, составляет от 0% до 100% и свидетельствует о наличии или отсутствии ЭД. От 0% до 50% - ЭД отсутствует, от 50% до 100% - есть ЭД.

При использовании формулы применительно к исследуемым пациентам выявлено, что у всех пациентов с впервые выявленным ХМЛ, еще не начавших принимать препарат ИТК, у всех пациентов при приеме иматиниба в средних суточных дозах 400 и 695 мг и у 80% пациентов при приеме дазатиниба 100 мг значения индекса располагались в интервале от 0 до 50%, то есть эндотелиальная дисфункция отсутствовала. У 20% пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг и у всех пациентов, принимающих нилотиниб 800 мг значения индекса составляли от 50 до 100% - эндотелиальная дисфункция присутствовала.

3.6. Клинические примеры

Клинический пример 1. Пациент К., 50 лет. Обратился впервые к гематологу в сентябре 2016 года с жалобами на общую слабость, потливость в течение 3 месяцев. При осмотре у пациента умеренная гепатоспленомегалия, подтвержденная данными УЗИ брюшной полости, АД 150 и 95 мм рт.ст, ЧСС – 82

в/мин, индекс массы тела – 29. В периферической крови лейкоцитоз до $110 \times 10^9/\text{л}$, незрелые гранулоциты (миелоциты и метамиелоциты), базофилы – 7%, тромбоциты - $450 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: ОХ – 6,4 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 4,1 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л. В миелограмме гиперклеточный костный мозг за счет молодых форм гранулоцитов и зрелых нейтрофилов, бласты – 4%. При цитогенетическом исследовании Ph+клетки – 85%, при молекулярной диагностике – BCR-ABL – 62%. Мутационный анализ без особенности. Пациенту был поставлен диагноз хронический миелолейкоз, Ph-позитивный, хроническая фаза. Ежемесячно проводился мониторинг состояния пациента: консультация гематолога, выполнение биохимического анализа крови (уровень глюкозы, общего холестерина, липидного спектра), ЭКГ, ЭхоКГ, контроль АД, пациент самостоятельно вел дневник АД. Данные обследования через 3 месяца (декабрь 2016 г.): состояние пациента удовлетворительное, печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. АД 135 и 80 мм рт ст., ЧСС – 76 в/мин. В периферической крови: лейкоциты $9,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $244 \times 10^9/\text{л}$. Уровень BCR-ABL - 13%. Биохимический анализ: общий холестерин 5,9 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 3,1 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л. Данные дообследований свидетельствуют о положительной динамике, это позволит и дальше применять у пациента дазатиниб совместно с сопутствующей терапией до получения полного молекулярного ответа. В качестве дополнительных методов исследования проведено определение уровней фибриногена (3,8 г/л), СРБ (3,24 мг/мл), гомоцистеина (10,72 мкмоль/л), ЭТ-1 (0,28 фмоль/мл) и VEGF (86,13 пг/мл). Методом ЛДФ на приборе ЛАКК-ОП получены следующие показатели: РКК – 133,24, Sm – 3,98, I – 32,56, R/S – 0,46, D2 – 1,43. Значение ЭД-индекса составило 1,3%, что говорит об отсутствии ЭД (от 0 до 50%). Таким образом, применение алгоритма для ведения пациентов с ХМЛ при приеме ИТК, приведенного в патенте положительно влияет на состояние пациента, это подтверждает значение ЭД-индекса.

Клинический пример 2. Пациентка А., 31 лет. Жалоб не предъявляла. Во время диспансеризации в марте 2017 года в периферической крови обнаружен

умеренный лейкоцитоз до $40 \times 10^9/\text{л}$, незрелые гранулоциты (миелоциты и метамиелоциты), базофилы – 7%. Биохимический анализ без особенности. В миелограмме представлен гиперклеточный костный мозг за счет молодых форм гранулоцитов и зрелых нейтрофилов, бласты – 1%. АД 125 и 75 мм рт. ст., ЧСС 70/мин. УЗИ брюшной полости – незначительная спленомегалия. При цитогенетическом исследовании Ph+клетки - 75%, при молекулярной диагностике – BCR-ABL – 81%. Учитывая, что отсутствуют документированные заболевания сердечно-сосудистой системы, необходимо оценить риск их развития.

Проведен анализ: ИБС у пациентки отсутствует. Был определен сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE, для этого использовали таблицу оценки риска 10-летней смертности для молодых людей. У пациентки низкий выявлен риск. При биохимическом исследовании уровень глюкозы 4,5 ммоль/л, уровень общего холестерина 4,1 ммоль/л. Пациентке был назначен нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки.

Через 3 месяца достигнута клинико-гематологическая ремиссия, через 6 месяцев – цитогенетическая: Ph+ - 0%, при молекулярной диагностике через 8 месяцев - BCR-ABL – 0,01%. Биохимический анализ (через 6 месяцев): общий холестерин 5,1 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 1,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,7 ммоль/л, триглицериды – 1,4 ммоль/л. Глюкоза 4,8 ммоль/л. В миелограмме положительная динамика, бласты – 1%.

АД 115 и 75мм рт.ст, ЧСС 62/мин. Данные дообследований свидетельствуют о положительной динамике, это позволит и дальше применять у пациента нилотиниб до получения полного молекулярного ответа. Однако в качестве дополнительных методов исследования проведено определение уровней фибриногена (4,02 г/л), СРБ (5,73 мг/мл), гомоцистеина (10,78 мкмоль/л), ЭТ-1 (0,84 фмоль/мл) и VEGF (158,47 пг/мл). Методом ЛДФ на приборе ЛАКК-ОП получены следующие показатели: РКК – 137,19, Sm – 3,63, I – 21,67, R/S – 0,47, D2 – 1,36. Значение ЭД-индекса составило 97,99%, что говорит о наличии ЭД (от 50 до 100%) и необходимости рассмотрения вопроса о смене терапии ИТК или консультации кардиолога и применении кардиопротективной терапии.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагноз ХМЛ у взрослого населения составляет около 15% от всех впервые диагностированных онкогематологических опухолей [90]. Выживаемость пациентов за последние десятилетия значительно улучшилась из-за появления новых препаратов – ИТК [227].

Однако лечение ХМЛ сопровождается развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы включая и опасные для жизни состояния, такие как сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, АГ, тромбозы периферических вен и артерий, ПАОБ, гиперлипидемия, гипергликемия, ЛАГ [217]. Согласно концепции патофизиологического континуума, к клиническим проявлениям сердечно-сосудистых заболеваний приводит развитие атеросклероза [288], который является следствием повреждения эндотелия под действием факторов риска. С недавнего времени к факторам риска относят и применение противоопухолевой терапии, в частности ИТК [295].

Все одобренные ИТК для лечения ХМЛ обладают активностью против BCR-ABL ТК, однако их действие может быть в разной степени направлено и на другие киназы в организме человека [35, 319], которые участвуют в регуляции деятельности эндотелия сосудов и функции сердечно-сосудистой системы и миокарда [72]. Поэтому профиль воздействия ИТК на мишени-киназы объясняет разнообразие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [149].

При воздействии лекарственного препарата на эндотелиальные клетки происходит высвобождение из клетки биологически активных веществ (ЭТ-1, тромбоксана А₂, серотонина, ростовых факторов – фактора роста фибробластов 2, FGF2, VEGF, эпидермального фактора роста, EGF, тромбоцитарного фактора роста, PDGF), что ведет к развитию ЭД [38, 304].

Таким образом, ЭД служит основным фактором развития атеросклероза. Раннее выявление и своевременная коррекция дисфункции эндотелия может сдерживать прогрессию сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Но мы не

обнаружили работ, которые были бы посвящены комплексной оценке степени выраженности и наличию взаимосвязей между наличием дисфункции эндотелия у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК I и II поколений и у впервые выявленных пациентов с ХМЛ с процессом атерогенеза, системным воспалением, процессами ремоделирования сосудов и нарушениями микроциркуляции.

Нами обследовано 184 пациентов с ХМЛ.

В первую группу вошли 40 пациентов с ХМЛ, принимающие иматиниб в суточной дозе 400 мг, во вторую группу - 40 пациентов, принимающих дазатиниб в суточной дозе 100 мг, в третью группу - 40 пациентов, принимавших 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 иматиниба на липидный и углеводный обмен, процессы атерогенеза, нарушение функции эндотелия и микроциркуляции. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, а также по длительности течения заболевания и по длительности приема препарата.

Для оценки наличия и степени метаболических нарушений у всех пациентов проведен анализ концентраций общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ, КА, глюкозы. Производили измерение ЛПИ, жесткости сосудов и ТКИМ для изучения взаимосвязи липидного обмена и процессов ремоделирования сосудистой стенки.

Более выраженные изменения липидного спектра отмечены у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения (дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг). Так 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 достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группах контроля,

сравнения, группах приема иматиниба 400 мг и дазатиниба 100 мг. Уровень ХС-ЛПВП характеризовался достоверным ($p < 0,001$) снижением до $1,16 \pm 0,10$ ммоль/л в сравнении с другими группами пациентов. При приеме дазатиниба увеличение концентрации общего холестерина и ТГ было менее выражено, однако, достоверно ($p < 0,05$) отличалось от группы контроля. ХС-ЛПОНП при приеме дазатиниба наиболее достоверно ($p < 0,01$) отличный от других составляющих липидного спектра показатель.

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

Данные изменения «готовят почву» для развития 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 [63, 176, 263, 313]. 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 [163].

Метаболизм глюкозы при приеме ИТК II поколения также выражено нарушался, особенно при использовании нилотиниба 800 мг. Концентрация глюкозы составила $5,97 \pm 0,24$ ммоль/л, что достоверно ($p < 0,01$) отличалось от других исследуемых групп. При приеме дазатиниба 100 мг концентрация глюкозы в плазме крови была также достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе контроля, сравнения и группе приема иматиниба 400 мг. 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 [186].

Таким образом, в группах приема ИТК II поколения выявлены изменения липидного и углеводного обменов, выражающиеся в увеличении атерогенных компонентов липидного профиля и увеличении концентрации уровня глюкозы. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе приема нилотиниба 800 мг. А повышение уровня глюкозы способствует развитию окислительного стресса и увеличению активных форм кислорода, что приводит к ЭД.

Наблюдаемые нами изменения в липидном спектре и метаболизме глюкозы отмечены также в результатах крупных рандомизированных исследований ENESTnd [208] и DASISION [119, 155], а также в обзорах некоторых других авторов [138]. Следует отметить, что при изучении влияния иматиниба на липидный и углеводный обмены некоторые авторы отмечают положительный метаболический эффект, а также снижение уровня глюкозы, это ведет к снижению риска развития атеросклеротических изменений [191, 136]. 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 ХС-ЛПВП, что подтверждается также достоверным увеличением коэффициента атерогенности.

Для оценки наличия и выраженности изменений сосудистой стенки у пациентов с ХМЛ проводили измерение лодыжечно-плечевого индекса (АВІ) и жесткости сосудов (САVІ). Индексы АВІ и САVІ в группах с впервые выявленным ХМЛ и у пациентов, принимающих иматиниб 400 и 695 мг достоверно не различались. Однако у пациентов, принимающих нилотиниб 800 мг индекс АВІ был значительно снижен, он составил $0,93 \pm 0,03$ у.е., что было достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в других исследуемых группах. Индекс АВІ у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг, равен $1,22 \pm 0,05$ у.е., что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группах контроля, сравнения и у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг. Значения индекса САVІ у пациентов при приеме дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг имели противоположные тенденции. Наибольшее значение,

отражающее увеличение жесткости сосудистой стенки, наблюдалось при приеме нилотиниба 800 мг ($8,44 \pm 0,15$ у.е.). Показатель был достоверно ($p < 0,001$) изменен в сравнении со всеми исследуемыми группами. Значение индекса САVI у пациентов на дазатинибе составило $7,11 \pm 0,20$ у.е. и отличалось достоверно только от группы контроля. В исследовании Rattanathammethree Т. и соавт. (2017) пациенты, получавшие нилотиниб, имели наивысшую распространенность сниженного индекса АВI (30,8%), тогда как у пациентов, получавших иматиниб и дазатиниб, распространенность низкого значения АВI составила 4,9% и 0% соответственно [243]. В литературе данных об изменении индекса жесткости сосудов (САVI) у больных ХМЛ, принимающих ИТК, нами не найдено.

Полученные данные согласуются с нарушениями липидного обмена, которые обнаружены нами ранее, - повышенная атерогенность плазмы пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, приводит к выраженным изменениям в сосудистой стенке и заключается в снижении лодыжечно-плечевого индекса АВI и увеличении жесткости артериальной стенки (индекс САVI), преимущественно в группе приема нилотиниба 800 мг.

Для выявления наличия и выраженности изменения сосудистой стенки артерий брахиоцефального ствола пациентам с ХМЛ выполняли исследование ЦДС БЦС с дальнейшим определением ТКИМ. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК II поколения были выявлены статистически значимые изменения ТКИМ. При приеме дазатиниба в дозе 100 мг/сут., значение ТКИМ составило $0,94 \pm 0,05$ мм, что было достоверно ($p < 0,01$) выше в сравнении с группой контроля, сравнения и группой приема иматиниба 400 мг. В группе нилотиниба в дозе 800 мг/сут., значение ТКИМ составило $1,21 \pm 0,04$ мм и было достоверно ($p < 0,001$), чем в других группах.

Таким образом, изменения ТКИМ артерий плечеголового ствола соответствуют нарушениям липидного обмена, изменениям ЛПИ и жесткости сосудов у пациентов с ХМЛ, применяющих ИТК II поколения. Судя по всему, следствием этих изменений, особенно при приеме нилотиниба 800 мг, является

развитие специфических осложнений – периферической окклюзионной болезни артерий и тромбозов. Полученные данные согласуются также с концепцией патофизиологического континуума, в соответствии с которым сердечно-сосудистому заболеванию предшествует развитие атеросклероза [288].

В ходе корреляционного анализа нами выявлена взаимосвязь значений ЛПИ (индекс ABI) с показателями липидного спектра: с общим холестерином, с ХС-ЛПНП, с ХС-ЛПОНП, с ХС-ЛПВП наблюдались наиболее выраженные корреляции при приеме всех ИТК – иматиниба 400 мг, иматиниба 695 мг, дазатиниба 100 мг, нилотиниба 800 мг ($r_1=0,79$, $p<0,001$; $r_2=0,61$, $p=0,00004$; $r_3=0,68$, $p<0,001$; $r_4=0,78$, $p<0,001$ соответственно), аналогичные тенденции наблюдались при выявлении корреляций с ТГ ($r_1=0,86$, $p<0,001$; $r_2=0,90$, $p<0,001$; $r_3=0,84$, $p<0,001$; $r_4=0,88$, $p<0,001$ соответственно), с коэффициентом атерогенности.

Выявленные взаимосвязи могут отражать зависимость выраженности процессов атерогенеза от выраженности дислипидемии у пациентов с ХМЛ в зависимости от принимаемого ИТК. Более тесные корреляционные взаимосвязи уровня ЛПИ отмечены с содержанием ХС-ЛПВП и ТГ, что может свидетельствовать о более значимом их вкладе в процесс атерогенеза и наибольшей информативности данных параметров у пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК.

Показатель ЛПИ (индекс ABI) также коррелировал с уровнем глюкозы. У пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, коэффициент корреляции составил $r_1=-0,04$, $p=0,82$; $r_2=0,87$, $p<0,001$; $r_3=0,47$, $p=0,0024$; $r_4=-0,10$, $p=0,54$ соответственно. Также были выявлены корреляционные взаимосвязи значений жесткости сосудов (индекс САVI) с показателями липидного спектра, у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг с общим холестерином, с ХС-ЛПНП, с ХС-ЛПОНП, с ХС-ЛПВП выявлялись наиболее выраженные взаимосвязи ($r_1=0,41$, $p=0,0073$; $r_2=0,40$,

$p=0,01$; $r_3=0,82$, $p<0,001$; $r_4=0,70$, $p<0,001$ соответственно), с ТГ, с коэффициентом атерогенности. В связи с чем можно говорить о наибольшем влиянии снижения уровня ХС-ЛПВП на увеличение жесткости стенки сосуда. Корреляционные взаимосвязи наблюдались у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг индекса САVI с уровнем глюкозы ($r_1=-0,13$, $p=0,43$; $r_2=0,47$, $p=0,0024$; $r_3=0,76$, $p<0,001$; $r_4=0,19$, $p=0,25$ соответственно).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови также влияет на процессы атерогенеза у пациентов с ХМЛ в зависимости от принимаемого ИТК. Это связано с тем, что гипергликемия способствует развитию ЭД, вызывая окислительный стресс и высвобождение активных форм кислорода, что в свою очередь приводит к атеросклеротическому поражению сосудов [186].

В процессе исследования нами была выявлена корреляционная зависимость ТКИМ с показателями липидного обмена у пациентов, принимающих ИТК в суточной дозе – иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг. Наиболее тесные взаимосвязи определялись при анализе с коэффициентом атерогенности ($r_1=-0,12$, $p=0,47$; $r_2=0,73$, $p<0,001$; $r_3=-0,50$, $p=0,0009$; $r_4=-0,37$, $p=0,02$ соответственно). С показателями уровня глюкозы также была выявлена взаимосвязь. Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают плотную взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обменов с процессами ремоделирования стенок сосудов.

Взаимосвязи между индексами ABI, САVI и ТКИМ у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и нилотиниб 800 мг были слабыми. У пациентов, принимающих иматиниб 695 мг, индекс корреляции составил $r_2=0,61$, $p=0,00003$ и $r_2=0,49$, $p=0,0012$ соответственно, у пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг – $r_3=-0,33$, $p=0,04$ и $r_3=-0,34$, $p=0,03$ соответственно, в других группах взаимосвязи были менее выражены.

Таким образом, прием ИТК II поколения у пациентов с ХМЛ приводит к

более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости сосудистой стенки и ее ремоделированию. Это можно объяснить тем, что как нилотиниб, так и дазатиниб обладают более высокой активностью при взаимодействии с мишенями и при ингибировании киназ, участвующих в нормальной регуляции сердечно-сосудистой системы [99, 232].

Помимо влияния ИТК на состав липидного спектра и углеводного обмена, в литературе отмечено прямое повреждающее действие ИТК на эндотелий сосудов [308], что может приводить, в свою очередь, 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) и системного воспаления (СРБ, фибриноген), а также изменение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Мы отметили 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 $5,41 \pm 0,32$ мг/мл и $4,12 \pm 0,23$ г/л соответственно и достоверно ($p < 0,001$) отличались от соответствующих значений в других группах. В остальных группах уровни СРБ и фибриногена не выходили за рамки референсных значений, однако достоверно различались между собой.

Накоплено множество экспериментальных данных, указывающих на прямую причинную роль СРБ и фибриногена в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, СРБ присутствует в атеросклеротических бляшках вместе с макрофагами, комплементом и окисленным ХС-ЛПНП [130, 234].

Увеличение уровня СРБ ($p < 0,02$) у пациентов с ХМЛ при использовании терапии гидроксимочевинной, интерфероном- α и иматиниба подтверждено в исследовании Numlova Z. и соавт. в 2010 году [97]. Однако данных, отражающих изменение содержания СРБ при приеме ИТК в отечественной и зарубежной

литературе нами не найдено. Повышение СБР у пациентов с ХМЛ может свидетельствовать о появлении провоспалительных процессов и нарушении функционального состояния эндотелия.

Полученные данные о содержании в сыворотке крови фибриногена нашли подтверждение в исследовании Jain A. et al. (2016) у пациентов с ХМЛ [61].

Уровни гомоцистеина в сравниваемых группах находились в рамках референсных значений (<15 мкмоль/л), однако также достоверно ($p<0,01$) различались между собой. Наибольшее значение показателя было выявлено в группе дазатиниба 100 мг – $10,93\pm 0,39$ мкмоль/л.

Гомоцистеин может опосредовать развитие сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных механизмов, такими как неблагоприятное воздействие на сосудистый эндотелий и гладкомышечные клетки с дальнейшими субклиническими изменениями в артериальной стенке и ее функции. Некоторые из предполагаемых механизмов включают увеличение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, ЭД, окислительное повреждение, увеличение синтеза коллагена [75].

Согласно данным Fossard G. и соавт. (2016) при сравнении уровня гомоцистеина у пациентов при применении иматиниба и нилотиниба, он составил 13,9 мкмоль/л и 12,20 мкмоль/л соответственно, автор не отмечал связи между уровнем гомоцистеина и типом сердечно-сосудистого события. Пациенты с высоким уровнем гомоцистеина встречались в 3 раза чаще в группе нилотиниба, чем в группе иматиниба. Проведя ROC-анализ, авторы определили порог гомоцистеина равный 13,95 мкмоль/л, который может отличать пациентов с высоким риском заболеваемости [187].

Уровень ЭТ-1 и VEGF изменялся значительно в зависимости от принимаемого ИТК. Так, в группах контроля, сравнения, приема иматиниба 400 мг, дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг они составили $0,04\pm 0,02$ и $35,53\pm 6,59$, $0,19\pm 0,03$ и $77,53\pm 7,25$, $0,16\pm 0,04$ и $54,78\pm 7,54$, $0,32\pm 0,02$ и $109,86\pm 12,97$, $0,89\pm 0,05$ и $165,36\pm 11,44$ 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 [151].

Данных об изменении концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови у больных ХМЛ в литературе нами не было найдено. Chand R. et al. (2016) в своем исследовании отметил, что экспрессия VEGF в костном мозге была увеличена при ХМЛ ($1011,5 \pm 789,09$ пг/мл), что указывает на максимальный ангиогенный потенциал при заболевании. Другим важным признаком явилось значительное снижение уровня VEGF в сыворотке крови после лечения ХМЛ ($294,84 \pm 401,17$ пг/мл, $p = 0,037$). Это подчеркнуло важность ангиогенеза в патогенезе гематологических злокачественных новообразований [269]. Данные изменения концентрации биохимических маркеров могут свидетельствовать о нарушении вазорегулирующей функции эндотелия у пациентов с ХМЛ. Вследствие повышения содержания ЭТ-1 формируется вазоспазм, это приводит к системным изменениям микроциркуляции и ишемии [47]. Согласно данным литературы, VEGF также может рассматриваться в качестве маркера дисфункции эндотелия, концентрация которого возрастает при повреждении эндотелиальных клеток [281].

Достоверные изменения липидного обмена, маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, изменения сосудистой стенки могут свидетельствовать о вкладе процессов эндотелиальной дисфункции и системного воспаления в развитие ремоделирования сосудов у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК, что подтверждается их взаимосвязями. Выявлены корреляционные связи между показателями липидного и углеводного обменов с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Корреляционный анализ показал достоверную выраженную зависимость всех маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген, гомоцистеин, ЭТ-1, VEGF) и показателей липидного (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП,

ТГ, коэффициент атерогенности) и углеводного обмена (глюкоза).

Таким образом, нами выявлены взаимосвязи между маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и развитием ремоделирования сосудов. У пациентов, принимающих ИТК I поколения на процессы атерогенеза оказывают влияние все исследуемые показатели, при приеме ИТК II поколения преимущественно возрастает роль фибриногена, гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF в процессах атерогенеза.

Исследование состояния микроциркуляторного русла методом ЛДФ у пациентов с ХМЛ также выявило, что наиболее выраженные изменения наблюдаются у пациентов, принимающих нилотиниб 800 мг. Так, показатель средней величины перфузии М и Kv – коэффициент вариации микрокровотока, отражающий регуляцию кровотока были снижены до $15,12 \pm 0,46$ пф. ед. и $5,64 \pm 0,46\%$ соответственно и достоверно ($p < 0,01$) отличались от показателей, полученных в группах контроля, сравнения, приема иматиниба 400 мг и дазатиниба 100. Снижение коэффициента Kv свидетельствует об ослаблении активности регуляции микрокровотока.

Были выявлены изменения нейрогенного компонента нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока Ан. В группе приема нилотиниба 800 мг значение Ан было снижено до $0,47 \pm 0,02$ и достоверно ($p < 0,01$) отличалось от значений в представленных группах. В группах контроля, сравнения, в 1 и 2 группах Ан достоверно не отличался. Показатели нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с миогенной регуляцией Ам достоверно ($p < 0,01$) отличались в группах между собой. Значение эндотелиального компонента Аэ нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока имело тенденцию к повышению. Наиболее выражено этот показатель был увеличен в группах приема дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг, значения составили $0,47 \pm 0,03$ и $0,49 \pm 0,03$ соответственно и достоверно ($p < 0,01$) отличались от показателей в группе контроля, сравнения, приема иматиниба 400 мг.

Индекс дыхательной пробы ИДП и индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке S_m у пациентов с ХМЛ прогрессивно снижался при приеме ИТК II поколения. Наименьшие значения показателей отмечены в группах приема нилотиниба 800 мг – $23,45 \pm 3,14$ и $3,76 \pm 0,20$ соответственно, выявлена достоверная разница ($p < 0,01$) показателей с другими исследуемыми группами. При приеме дазатиниба 100 мг отмечалось также достоверное ($p < 0,01$) снижение указанных показателей, однако, оно не было столь выраженным. Значение показателя резерва кровотока РКК наоборот, достоверно ($p < 0,05$) повышалось при приеме ИТК II поколения - $134,82 \pm 3,39$ и $137,87 \pm 5,78$ при приеме дазатиниба 100 мг и нилотиниба 800 мг. Сочетание изменений в показателях M , K_v и РКК свидетельствует о наличии спастического типа микроциркуляции у больных ХМЛ. Особенно выражены эти изменения 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, застойный тип встречался реже – 20% и 15% соответственно. Преобладание спастического и застойного типов микроциркуляции у пациентов, принимающих ИТК II поколения, может расцениваться как истощение компенсаторных возможностей сосудистой стенки и развитие гипореактивности сосудов в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи с усилением дисфункции эндотелия.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани I также снижался в группах пациентов, принимающих ИТК II поколения. Данные показатели в исследуемых группах различались между собой достоверно ($p < 0,001$). Индекс I коррелирует со значением A_m . В результате исследования было отмечено снижение обоих индексов, что свидетельствует о возможных функциональных расстройствах и компенсации. Значения показателей Херста (R/S), относительной энтропии (H_o) и коэффициента корреляционной размерности (D_2) достоверно не отличались между группами.

При изучении корреляционных взаимосвязей параметров, выявленных при

использовании метода ЛДФ, выявлена зависимость показателя перфузии M от коэффициента вариации K_v у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг ($r_1=0,33$, $p=0,03$; $r_2=0,31$, $p=0,06$; $r_3=0,10$, $p=0,55$; $r_4=-0,06$, $p=0,71$ соответственно). Данные результаты можно расценить как влияние регуляции сосудов микроциркуляторного русла на перфузию кровью тканей. Анализ взаимосвязей коэффициента вариации K_v выявил тесную взаимосвязь с индексом дыхательной пробы ИДП и индексом относительной перфузионной сатурации кислорода Sm . Так, наиболее выраженные связи наблюдаются у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и дазатиниб 100 мг ($r_1=0,83$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$ с ИДП и $r_1=0,75$, $p<0,001$; $r_3=-0,38$, $p=0,015$ с Sm). Данная связь индексов предположительно указывает на зависимость нарушения регуляции сосудистой стенки и восстановление микрокровотока в ходе проведения дыхательной пробы, а также нарушение перфузионной сатурации кислорода. Наиболее тесные взаимосвязи выявлены между значениями индекса дыхательной пробы ИДП и эндотелиального компонента колебаний микрокровотока $Aэ$ у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг ($r_1=-0,36$, $p<0,05$; $r_2=0,59$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$; $r_4=0,76$, $p<0,001$), что может отражать влияние нарушения именно эндотелиальной регуляции на результат дыхательной пробы.

Нами были изучены корреляционные взаимосвязи между значениями индексов ABV и $CAVI$, ТКМ, показателями липидного спектра и значениями, полученными при использовании метода ЛДФ. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК, наиболее тесные взаимосвязи показателей липидного обмена обнаружены с показателем ИДП. Наиболее тесная связь выявлена с показателями общего холестерина, ХС-ЛПВП, ТГ, ЛПНП и индекса жесткости сосудов. Коэффициент r при указанных корреляциях при использовании всех ИТК составил не менее 0,59 ($p<0,001$). Кроме того, выявлены тесные корреляции показателей липидного обмена, показателей, полученных при инструментальном

исследовании сосудистой стенки с нормированными значениями амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной (Ан) и эндотелиальной (Аэ) регуляциями. Наиболее тесно при приеме иматиниба 400 мг, иматиниба 695 мг, дазатиниба 100 мг, нилотиниба 800 мг показатель Ан коррелирует с уровнем ТГ ($r_1=0,80$, $p<0,001$; $r_2=0,58$, $p<0,001$; $r_3=-0,43$, $p<0,01$; $r_4=-0,19$; $p=0,17$), коэффициента атерогенности ($r_1=0,76$, $p<0,001$; $r_2=0,58$, $p<0,001$; $r_3=-0,41$, $p<0,01$; $r_4=-0,25$, $p=0,12$), ЛПИ ($r_1=0,80$, $p<0,001$; $r_2=0,55$, $p<0,001$; $r_3=-0,41$, $p<0,01$; $r_4=-0,16$, $p=0,33$) и показателем жесткости сосудов ($r_1=0,70$, $p<0,001$; $r_2=0,63$, $p<0,001$; $r_3=-0,38$, $p<0,05$; $r_4=-0,10$, $p=0,52$). Показатель Аэ взаимосвязан с уровнем всех компонентов липидного спектра, а также с индексами ЛПИ, жесткости сосудов и толщиной ТКМ. Выявленные в ходе анализа корреляции могут отражать взаимосвязь процессов атерогенеза с процессами нарушения регуляции сосудистой стенки преимущественно за счет нейрогенного и эндотелиального компонента. Это может быть связано с выраженным изменением жесткости сосудистой стенки при приеме нилотиниба 800 мг/сут.

Таким образом, при исследовании микроциркуляции методом ЛДФ были выявлены нарушения перфузии тканей кровью и регуляторных механизмов как в покое, так и при проведении дыхательной и окклюзионной проб. Корреляционный анализ подтвердил единство нарушений микроциркуляции и процессов атерогенеза.

Кроме того, в результате корреляционного анализа обнаружены зависимости между маркерами системного воспаления, повреждения эндотелия и показателями микроциркуляции. У пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб 400 мг, величина перфузии М особенно взаимосвязана с концентрацией СРБ ($r_1=0,31$, $p<0,05$), гомоцистеина ($r_1=0,34$, $p<0,05$), у пациентов, принимающих иматиниб 695 мг, – с концентрацией ЭТ-1 ($r_2=-0,39$, $p<0,05$). Коэффициент вариации K_v тесно коррелировал у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг, с уровнем СРБ ($r_1=0,99$, $p<0,001$), фибриногена ($r_1=0,97$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_1=0,94$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_1=0,57$, $p<0,001$), VEGF ($r_1=0,98$, $p<0,001$), у пациентов,

принимаящих дазатиниб 100 мг, – с уровнем фибриногена ($r_3=0,77$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_3=0,91$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_3=0,54$, $p<0,001$), VEGF ($r_3=0,96$, $p<0,001$). Получив указанные данные возможно предположить, что прием ИТК оказывает незначительное влияние на микроциркуляцию, однако данные препараты могут оказывать влияние на регуляцию сосудистой стенки. Значения нейрогенного компонента регуляции микрокровотока Ан были тесно связаны с уровнем СРБ у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг ($r_1=0,81$, $p<0,001$) и иматиниб 695 мг ($r_2=0,52$, $p<0,001$), с уровнем фибриногена у тех же групп пациентов ($r_1=0,78$, $p<0,001$; $r_2=0,51$, $p<0,001$ соответственно), с уровнем гомоцистеина у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг ($r_1=0,83$, $p<0,001$), иматиниб 695 мг ($r_2=0,58$, $p<0,001$), дазатиниб 100 мг ($r_3=-0,41$, $p<0,001$), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг ($r_1=0,51$, $p<0,001$), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг ($r_1=0,81$, $p<0,001$), иматиниба 695 мг ($r_2=0,58$, $p<0,001$), дазатиниба 100 мг ($r_3=0,37$, $p<0,05$). Значения миогенного компонента регуляции микрокровотока Ам у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг и 695 мг, были тесно связаны с уровнем СРБ ($r_1=0,83$, $p<0,001$; $r_2=0,92$, $p<0,001$), фибриногена ($r_1=0,81$, $p<0,001$; $r_2=0,85$, $p<0,001$), гомоцистеина ($r_1=0,78$, $p<0,001$; $r_2=0,95$, $p<0,001$), ЭТ-1 ($r_1=0,46$, $p<0,01$; $r_2=0,65$, $p<0,001$) и VEGF ($r_1=0,85$, $p<0,001$; $r_2=0,96$, $p<0,001$). У пациентов, принимающих дазатиниб 100 мг, отмечалась корреляция значений миогенного компонента Ам с СРБ ($r_3=0,32$, $p<0,05$). Наиболее тесные взаимосвязи наблюдались у маркеров повреждения сосудистого эндотелия со значениями эндотелиального компонента регуляции микрокровотока Аэ. Так, Аэ у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, наиболее тесно коррелировал 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 ($r_1=-0,33$, $p<0,05$; $r_2=0,91$, $p<0,001$; $r_3=0,97$, $p<0,001$; $r_4=0,29$, $p=0,07$). Так как наибольшее количество тесных взаимосвязей отмечено у эндотелиального компонента регуляции кровотока и маркерами повреждения эндотелия, можно предположить, что ИТК оказывают отрицательное воздействие именно на вазорегулирующую

функцию эндотелия. Значения индекса дыхательной пробы ИДП также были тесно связаны с показателями повреждения эндотелия. Наиболее тесные корреляции ИДП у пациентов, принимающих иматиниб 400 мг, иматиниб 695 мг, дазатиниб 100 мг, нилотиниб 800 мг, отмечены с показателями 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. Взаимосвязь значений показателя резерва кровотока РКК и маркерами дисфункции эндотелия наблюдалась у пациентов, принимавших иматиниб 400 мг (с СРБ, $r_1 = 0,82$, $p < 0,001$, с фибриногеном, $r_1 = 0,81$, $p < 0,001$, с гомоцистеином, $r_1 = 0,91$, $p < 0,001$, с ЭТ-1, $r_1 = 0,55$, $p < 0,001$, с VEGF, $r_1 = 0,83$, $p < 0,001$). Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке Sm у пациентов с ХМЛ коррелировал с уровнем СРБ при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,94$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,70$, $p < 0,001$), с уровнем фибриногена при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,90$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,64$, $p < 0,001$), с уровнем гомоцистеина при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1 = 0,89$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,73$, $p < 0,001$; $r_3 = -0,42$, $p < 0,01$), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,53$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,51$, $p < 0,001$), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1 = 0,94$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,74$, $p < 0,001$; $r_3 = -0,39$, $p < 0,05$). Индекс удельного потребления кислорода в ткани I у пациентов с ХМЛ коррелировал с уровнем СРБ при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг, дазатиниба 100 мг ($r_1 = 0,98$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,94$, $p < 0,001$; $r_3 = 0,34$, $p < 0,05$), с уровнем фибриногена при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,96$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,83$, $p < 0,001$), с уровнем гомоцистеина при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,92$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,98$, $p < 0,001$), с уровнем ЭТ-1 при приеме иматиниба 400 мг и 695 мг ($r_1 = 0,59$, $p < 0,001$; $r_2 = 0,66$, $p < 0,001$), с уровнем VEGF при приеме иматиниба 400 мг ($r_1 = 0,97$, $p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с ХМЛ выявляется единство процессов атерогенеза, микроциркуляторных нарушений, что находит свою связь с

маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией.

Итак, 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 в дозе 800 мг в сутки, 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. Между значениями ЛПИ и содержанием ХС-ЛПВП и ТГ выявлены более тесные корреляционные взаимосвязи, что может свидетельствовать о более значимом их вкладе в процесс атерогенеза и наибольшей информативности данных параметров у пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК. Корреляция показателя ЛПИ с уровнем глюкозы 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.

Таким образом, прием ИТК II поколения у пациентов с ХМЛ приводит к более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости сосудистой стенки и ее ремоделированию.

Помимо влияния ИТК 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 выраженным 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.

У пациентов, принимающих ИТК I поколения на процессы атерогенеза оказывают влияние все исследуемые показатели (СРБ, фибриноген, гомоцистеин, ЭТ-1, VEGF). При приеме ИТК II поколения преимущественно возрастает роль фибриногена, гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF в процессах атерогенеза. То есть 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.

Хотя прием ИТК и оказывает умеренное влияние на процессы микроциркуляции, однако данные препараты нарушают процессы регуляции сосудистой стенки. Значения нейрогенного компонента регуляции микрокровотока Ан тесно связаны с уровнем СРБ. Процессы восстановления микроциркуляции после дыхательной пробы зависят от выраженности повреждения эндотелия сосудов.

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.

Для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний или их прогрессирования нами предложен метод ведения больных со строгим соблюдением при амбулаторном наблюдении периодичности осмотров терапевта

и гематолога, и выполнения дополнительных исследований.

Преимуществом способа ведения пациента является увеличение частоты обследования пациента с ХМЛ, что обеспечивает раннее выявление нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в свою очередь, способ оценки микроциркуляции позволяет всесторонне оценить состояние сосудистого эндотелия и микроциркуляции.

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 ($0,93\pm 0,03$ у.е.), увеличением индекса жесткости сосудистой стенки CAVI ($8,44\pm 0,15$ 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 ($0,94\pm 0,05$ и $1,21\pm 0,04$ 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 микрокровотоке (S_m), 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АТФ - аденозинфосфат

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

БЦС – брахиоцефальный ствол

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИМТ – индекс массы тела

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коэффициент атерогенности

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

НЯ – нежелательные явления

ОХ – общий холестерин

ПАОБ – периферическая артериальная окклюзионная болезнь

ПВ – плевральный выпот

РКК – резерв капиллярного кровотока

СРБ – С-реактивный белок

ТК - тирозинкиназа

ТГ – триглицериды

ТКИМ – толщина комплекса интим-медиа

УЗ - ультразвуковой

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХФ – хроническая фаза

ЦДС – цветное доплеровское сканирование

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ - электрокардиография

ЭТ – эндотелин

ЭхоКГ – эхокардиография

АВІ – см. ЛПИ

САVІ – индекс сосудистой жесткости

D2 – корреляционная размерность

ELN – Европейское общество LeukemiaNet

Но – относительная энтропия

I – индекс удельного потребления кислорода в ткани

IFN α – интерферон α

Kv – коэффициент вариации кровотока

M – величина перфузии

NO – оксид азота

Ph – Филадельфийская хромосома

R/S – показатель Херста

Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К.М. Хронический миелолейкоз [Текст] / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, О.А. Рукавицын. – Москва: Специальная литература, 2006. – 464 с.
2. Бархатов, И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека [Текст] / И.В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С.63–69.
3. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии [Текст] / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
4. Взаимосвязь параметров функции сосудистого эндотелия с показателями субоптимального статуса здоровья и факторами сердечно-сосудистого риска [Текст] / Е.Ю. Марутина, В.И. Купаев, П.А. Лебедев [и др.] // Cardiosоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – С. 86–90.
5. Виноградова, О.Ю. Кардиоваскулярные и метаболические проблемы при применении ингибиторов тирозинкиназ второго поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом [Текст] / О.Ю. Виноградова // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 58–63.
6. Влияние сочетанного обнаружения дополнительных хромосомных аномалий в Ph-положительных клетках и мутаций гена BCR-ABL на выживаемость у пациентов с хроническим миелолейкозом при терапии ингибиторами тирозинкиназ [Текст] / М.С. Фоминых, О.А. Шухов, В.А. Шуваев [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – № 4. – С. 919–920.
7. Влияние функции печени на фармакокинетику β -блокаторов у больных с ишемической болезнью сердца и сочетанной патологией [Текст] / Л.С. Литвинова, С.В. Бабак, Е.В. Кириенкова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4(12). – С. 56–60.

8. Возилова, А.В. Диагностика хронических лейкозов с применением методов молекулярной цитогенетики. Особенности методологии [Текст] / А.В. Возилова // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 24–28.
9. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Куропаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – № 2(54). – С. 47–55.
10. Волкова, М.А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания [Текст] / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 317–326.
11. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови [Текст] / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52.
12. Ермолов, С.Ю. Полигепатография Гемодинамика Гепатит [Текст] / С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, А.Л. Добкес. – Санкт-Петербург: Элби-СПб., 2007. – 324 с.
13. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. [Текст] / С.М. Куликов, О.Ю. Виноградова, Е.Ю. Чельшева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 7. – С. 27–32.
14. Зельцер, А.Н. Молекулярно-генетическая характеристика хронического миелоидного лейкоза [Текст] / А.Н. Зельцер, Е.В. Бурнашева, Ю.В. Шатохин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №1. – С. 4–14.
15. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза [Текст] / Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 302–308.

16. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты Российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study [Текст] / О.В. Лазарева, А.Г. Туркина, Е.Ю. Челышева [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 65–74.
17. Клиническая онкогематология [Текст] / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич [и др.] // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 54–60.
18. Клиническая онкогематология [Текст]: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – Москва: Медицина, 2007. – 1120 с.
19. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Москва: Гэотар-Медиа, 2012. – 436 с.
20. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови [Текст] / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, [и др.]. – Москва, 2012. – 5 с.
21. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст]. Руководство для врачей / под ред. А.И. Куропаткина, В.В. Сидорова. – Москва: Медицина, 2005. – 256 с.
22. Метод конъюнктивальной биомикроскопии использовался и для оценки микроциркуляции (оценки обеспечения капиллярного кровотока) [Текст] / В.С. Волков, Н.Н. Высоцкий, В.В. Троцюк [и др.] // Клиническая медицина. – 1976. – № 7. – С. 115–119.
23. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза [Текст] / А.В. Мисюрин, Е.В. Аксенова, А.А. Крутов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35–40.

24. Мясоедова, Е.Е. Метод приготовления препаратов десквамированных эндотелиоцитов периферической крови [Текст] / Е.Е. Мясоедова, М.Г. Омеляненко // Бюл. Федерального ин-та пром. собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 30.
25. Никитина, В.В. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга [Текст] / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 30–34.
26. Новые подходы к диагностике и коррекции нарушений портопеченочной гемодинамики [Текст] / С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, Т.В. Ермолова [и др.] // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2007. – №4. – С. 13–16.
27. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии [Текст]: монография / под ред. И.Л. Давыдкина, А.П. Момота, Н.И. Зозули, Е.В. Ройтмана. – Самара: Самарская губерния, 2017. – 484 с.
28. Оценка программированной клеточной гибели при хроническом миелолейкозе [Текст] / Г.А. Сабырбаева, А.К. Косанова, Э.З. Габбасова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 147–150.
29. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии [Текст] / Т.Е. Петренко, А.А. Панина, Е.И. Волчанский [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 24(4). – С. 50–51.

30. Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе на фоне таргетного лечения (дазатиниб в качестве 1-й и 2-й линии терапии) в реальной клинической практике [Текст] / Т.И. Ионова, Н.Б. Булиева, О.Ю. Виноградова [и др.] // Вестник международного центра исследования качества жизни. – 2017. – № 29-30. – С. 21–32.
31. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга [Текст] / Т.И. Ионова, Т.П. Никитина, Е.Г. Ломаиа [и др.] // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 18–27.
32. Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS). Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 5(133). – С. 5–64.
33. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике [Текст] / А.Г. Туркина, Н.В. Новицкая, А.К. Голенков [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 10(3). – С.390–401.
34. Резистентность хронического миелолейкоза к ингибиторам тирозинкиназ: 10 лет изучения профиля мутаций гена BCR-ABL в России (2006-2016 гг.) [Текст] / В.В. Тихонова, М.А. Исаков, В.А. Мисюрин [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 227–233.

35. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза [Текст] / А.А Зейфман, Е.Ю. Чельшева, А.Г Туркина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 16–27.
36. Руководство по гематологии [Текст] / [М. Г. Абрамов и др.] ; под ред. А. И. Воробьева. – Изд. 4-е. – Москва : НЬЮДИАМЕД, 2007. – 1275 с.
37. Руководство по гематологии [Текст]: в 3 т. / Под ред. А.И. Воробьева. – 3. изд., перераб. и доп. – Москва : Ньюдиамед, 2002 – 280 с.
38. Садыкова, Д.И. Современные подходы к диагностике и лечению легочной гипертензии [Текст] / Д.И. Садыкова // Практическая медицина. – 2012. – № 7(62). – С. 21–26.
39. Скворцов, В.В. Хронический миелолейкоз в медицинской практике [Текст] / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, С.С. Байманкулов // Медсестра. – 2018. – № 10. – С. 19–23.
40. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью [Текст] / О.С. Малышева, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3(51). – С. 191–194.
41. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза [Текст] / Е.Г. Овсянникова, Е.А. Попова, И.Л. Давыдкин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, №3. – С. 27–44.
42. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы [Текст] / А.И. Куропаткин, В.В. Сидоров, А.О. Кучерик [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1. – С. 61–67.

43. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине [Текст] / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12(6). – С. 733–742.
44. Сравнительная оценка полигепатографии, биопсии и эластографии в определении стадии фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени [Текст] / А.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес [и др.] // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2012. – № 12. – С. 17–23.
45. Степанова, Т.Ю. Сосудистое звено системы гемостаза при приобретенных геморрагических тромбоцитопатиях [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю. Степанова. – Москва, 1985. – 16 с.
46. Туркина, А.Г. Клиническое значение молекулярно-генетических и иммунофенотипических характеристик хронического миелолейкоза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Г. Туркина. – Москва, 1998. – 48 с.
47. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 6. – С. 13–18.
48. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза [Текст] / К.М. Абдулкадыров, А.О. Абдуллаев, Л.Б. Авдеева [и др.] // Вестник гематологии. – 2013. – Т. 9, №3. – С. 4–41.
49. Функциональная диагностика в кардиологии [Текст]: учебное пособие / Ю.В. Щукин, В.А. Дьячков, Е.А. Суркова [и др.]; ред. М.Э. Суханова. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 336 с.
50. Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии [Текст] / А.К. Сарсенгалиева, Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 14–19.

51. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена BCR–ABL у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинбом [Текст] / А.В. Мисюрин, Е.Н. Мисюрина, В.В. Тихонова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С.102–109.
52. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation (EACPR) [Text] / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.]; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2016. – Aug. 1, Vol. 37(29). – P. 2315–2381.
53. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) [Text] / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. – Vol. 13(2). – P. 101–107.
54. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [Text] / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.] // Nature. – 1988. – Vol. 332. – P. 411–415.
55. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias [Text] / J.E. Cortes, D.W. Kim, J. Pinilla-Ibarz [et al.] // N. Engl. Med. – 2013. – Nov. 7, Vol. 369(19). – P. 1783–1796.
56. A phase I study of danusertib (PHA-739358) in adult patients with accelerated or blastic phase chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to imatinib and/or other second generation c-ABL therapy [Text] / G. Borthakur, H. Dombret, P. Schafhausen [et al.] // Haematologica. – 2015. – Vol. 100. – P. 898–904.

57. A Phase I/II Study of CYT387, An Oral JAK-1/2 Inhibitor, In Myelofibrosis: Significant Response Rates In Anemia, Splenomegaly, and Constitutional Symptoms [Text] / A. Pardanani, G. George, T. Lasho [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – P. 5232.
58. A prospective evaluation of cardiac function in patients with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib [Text] / Z.R. Estabragh, K. Knight, S.J. Watmough [et al.] // *Leuk Res*. – 2011. – Jan., Vol. 35(1). – P. 49–51.
59. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [Text] / J.C. Yang, L. Haraworth, R.M. Sherry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 427–434.
60. A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects [Text] / A.P. Davenport, M.J. Ashby, P. Easton [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1990. – Vol. 78. – P. 261–264.
61. A Study of Haemostatic Parameters in Patients of Chronic Myeloid Leukaemia [Text] / A. Jain, N. Gupta, T. Singh [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10(7). – P. OC19–OC23.
62. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele [Text] / P. Carmeliet, V. Ferreira, G. Breier [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 380. – P. 435–439.
63. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines [Text] / N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtstein [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2889–2934.
64. Additive effect of homocysteine- and cholesterol-lowering therapy on endothelium-dependent vasodilation in patients with cardiovascular disease [Text] / K. Wustmann, M. Klaey, A. Burow [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 30. – P. 277–286.

65. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen [Text] / J.S. Stamler, J.A. Osborne, O. Jaraki [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1993. – Vol. 91. – P. 308–318.
66. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol [Electronic resource] / Allan D. Sniderman, Shofiquil Islam, Matthew McQueen [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Oct., Vol. 5(10). – e003665. – Access mode: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.003665>. – Title screen. (Date of access: 18.12.2018).
67. Aird, W.C. Endothelial cell heterogeneity [Text] / W.C. Aird // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31(4). – P. S221–S230.
68. Allan, N.C. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon alpha n1 for chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia [Text] / N.C. Allan, S.M. Richards, P.C. Shepherd // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345(8962). – P. 1392–1397.
69. Alterations in creatine kinase, phosphate and lipid values in patients with chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib [Text] / A. Franceschino, L. Tornaghi, V. Benemacher [et al.] // *Haematologica.* – 2008. – Feb., Vol. 93(2). – P. 317–318.
70. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology [Text] / R.T. Silver, S.H. Woolf, R. Helmann [et al.] // *Blood.* – 1999. – Vol.94(5). – P. 1517–1536.

71. Analysis of Glucose Profiles in Imatinib-Resistant or Intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Patients (pts) Treated with Nilotinib: Lack of Correlation between Glucose Levels and Nilotinib Efficacy [Text] / P. le Coutre, F.J. Giles, A. Hochhaus [et al.] // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2007. – Nov. 16, Vol. 110(11). – P. 4588.
72. Anhel, N. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance [Text] / N. Anhel, D.H. Delgado, J.H. Lipton // Vasc. Health Risk. Manage. – 2017. – Vol. 13. – P. 293–303.
73. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis [Text] / F.G. Fowkes, G.D. Murray [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300(2). – P.197–208.
74. Arrebola-Moreno, A.L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice [Text] / A.L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // Revista Espanola de Cardiologia (English Edition). – 2012. – Vol. 65(1). – P.80–90.
75. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study [Text] / S. Zhang, Y.Y. Bai, L.M. Luo [et al.] // Journal of Geriatric Cardiology. – 2014. – Vol. 11(1). – P. 32–38.
76. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [Text] / S. Lee, T.T. Chen, C.L. Barber [et al.] // Cell. – 2007. – Vol. 130. – P. 691–703.
77. Bair, S.M. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives [Text] / S.M. Bair, T.K. Choueiri, J. Moslehi // Trends Cardiovasc Med. – 2013. – Vol. 23. – P.104–113.
78. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet [Text] / S. Soverini, A. Hochhaus, F.E. Nicolini [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118(5). – P. 1208–1215.

79. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia [Text] / M. Zabriskie, C.A. Eide, S.K. Tantravahisk [et al.] // *Cancer Cell*. – 2014. – Vol. 26(3). – P. 428–442.
80. Beltrame, J.F. Advances in coronary microvascular dysfunction [Text] / J.F. Beltrame, F. Crea, P. Camici // *Heart, lung & circulation*. – 2009. – Vol. 18. – P. 19–27.
81. Bennett, J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood [Text] / J.H. Bennett // *Edinburg Med. Surg. J.* – 1845. – Vol. 64. – P. 413–423.
82. Blood flow measurement at different depths using photoplethysmography and laser Doppler techniques [Text] / S. Bergstrand, L.G. Lindberg, A.C. Ek [et al.] // *Skin. Res. Technol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 139–147.
83. Boos, C.J. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease [Text] / C.J. Boos, G.Y. Lip, A.D. Blann // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1538–1547.
84. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: minimum 24-month follow-up [Text] / C. Gambacorti-Passerini, T.H. Brummendorf, D.W. Kim [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89(7). – P. 732–742.
85. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors [Text] / H.M. Kantarjian, J.E. Cortes, D.W. Kim [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123(9). – P. 1309–1318.
86. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial [Text] / J.E. Cortes, C. Gambacorti-Passerini, M.W. Deininger [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, N 3, Jan. 20. – P. 231–237.

87. Bosutinib versus imatinibin newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial [Text] / T.H. Brummendorf, J.E. Cortes, C.A. Souza [et al.] // *Br. J. Haemtol.* – 2015. – Vol.168(1). – P. 69–81.
88. Brattstrom, L. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? [Text] / L. Brattstrom, D.E. Wicken // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72(2). – P. 315–323.
89. Buchdunger, E. Pharmacology of imatinib (STI571) [Text] / E. Buchdunger, T. O'Reilly, J. Wood // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38(Suppl. 5). – P. S28–S36.
90. Cancer statistics, 2010 [Text] / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Set.-Oct., Vol. 60(5). – P. 277–300.
91. Cardiotoxicity and oncological treatments [Text] / A. Schlitt, K. Jordan, D. Vordermark [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111(10). – P. 161–168.
92. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate [Text] / R. Kerkela, L. Grazette, R. Yacobi [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Aug., Vol. 12(8). – P. 908–916.
93. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis [Text] / J. Kravchenko, M. Berry, K. Arbeev [et al.] // *Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 88(1). – P. 85–93.
94. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study [Text] / T. Dahlen, G. Edgren, M. Lambe [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 165. – P. 161–166.
95. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer [Text] / L. Cramer, B. Hildebrandt, T. Kung [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(13). – P. 1310–1319.
96. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [Text] / A.J. Donato, R.G. Morgan, A.E. Walker [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 89. – P. 122–135.

97. Changes of Immunological Profiles in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the Course of Treatment [Electronic resource] / Z. Humlová, H. Klamová, I. Janatková [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2010. – Vol. 2010, Article ID 137320. – 17 p. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004381/pdf/CDI2010-137320.pdf>. – Title screen. (Date of access: 18.12.2018).
98. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells [Text] / K.A. Hickey, G. Rubanyi, R.J. Paul [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248. – P. C550–C556.
99. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl [Text] / E. Weisberg, P.W. Manley, W. Breitenstein [et al.] // *Cancer Cell*. – 2005. – Vol. 7(2). – P. 129–141.
100. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib [Text] / M. Breccia, R. Latagliata, F. Stagno [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Oct., Vol. 96(10). – P. 1457–1461.
101. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets [Text] / U. Rix, O. Hantschel, G. Durnberger [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110(12). – P. 4055–4063.
102. Chlopicki, S. Perspectives in pharmacology of endothelium: from bench to bedside [Text] / S. Chlopicki // *Pharmacological reports: PR*. – 2015. – Vol. 67(4). – P. VI–IX.
103. Chromosome studies in human leukemia [Text] / D.A. Hunderford, A.J. Donelli, P.C. Nowell [et al.] // *Hum. Genet.* – 1959. – Vol. 61. – P. 696–671.
104. Chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor therapy: assessment and management of cardiovascular risk factors [Text] / D.M. Ross, C. Arthur, K. Burbury [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2018. – Vol. 48. – P. 5–13.

105. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / A. Hochhaus, S. Saussele, G. Rosti [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(suppl 4). – P. iv41–iv51.
106. Chronic myeloid leukemia – some topical issues [Text] / T.I. Mughal, J. Cortes, N.C.P. Cross [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21(7). – P. 1347–1352.
107. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams [Text] / T.I. Mughal, J.P. Radich, M.W. Deininger [et al.] // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101(5). – P.541–558.
108. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams [Text] / Tariq I. [et al.] // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101, N 5. – P. 541–558.
109. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer [Text] / P.K. Goon, G.Y. Lip, C.J. Boos [et al.] // *Neoplasia.* – 2006. – Vol. 8, N 2. – P. 79–88.
110. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Pizarro, J. Garcia-Lucio, V.I. Peinado [et al.] // *PloS one.* – 2014. – Vol. 9, N 8. – P. 106–163.
111. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BM-354825) and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations [Text] / H.F. Bradeen, C.A. Eide, T. O'Hare [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108(7). – P. 2332–2338.
112. Comparison of nilotinib and imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond one year [Text] / R. Larson, P. le Coutre, J. Reiffers [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(15s (suppl)). – Abstr 6501.
113. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients [Text] / M.W. Deininger, J.G. Hodgson, N.P. Shah [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127(6). – P. 703–712.
114. Dalton D.A.G. Myelran in chronic myeloid leukaemia [Text] / D.A.G. Dalton // *Lancet.* – 1953. – Vol. 1. – P. 208.

115. Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia [Text] / R.X. Yang, S.Y. Huang, F.F. Yan [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31(10). – P. 1395–1400.
116. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies [Text] / M.M. Schittenhelm, S. Shiraga, A. Schroeder [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66(1). – P. 473–481.
117. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion [Text] / K. Porkka, H.J. Khoury, R.L. Paquette [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Jan. 15, Vol. 116(2). – P.377–386.
118. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily [Text] / G. Saglio, A. Hochhaus, Y.T. Goh [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Aug. 15, Vol.116(16). – P. 3852–3861.
119. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034 [Text] / N.P. Shah, P. Rousselot, C. Schiffer [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2016. – Vol. 91(9). – P.869–874.
120. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension [Text] / C. Guignabert, C. Phan, A. Seferian [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2016. – Vol. 126(9). – P. 3207–3218.
121. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial [Text] / H. Kantarjian, R. Pasquini, N. Hamerschlak [et al.] // *Blood.* – 2007. – Jun. 15, Vol. 109(12). – P. 5143–5150.

122. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [Text] / H.M. Kantarjian, N.P. Shah, J.E. Cortes [et al.] // *Blood*. – 2012. – Feb.2, Vol. 119(5). – P. 1123–1129.
123. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [Text] / H. Kantarjian, N.P. Shah, A. Hochhaus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362(24). – P. 2260–2270.
124. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [Text] / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 10. – P. 1285–1295.
125. Deininger, M.W. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia [Text] / M.W. Deininger, E. Buchdunger, B.J. Druker // *Blood*. – 2005. – Vol. 105(7). – P. 2640–2653.
126. Dhaun, N. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease [Text] / N. Dhaun, J. Goddard, D.J. Webb // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 943–955.
127. Dietary homocysteine promotes atherosclerosis in apoE-deficient mice by inducing scavenger receptors expression [Text] / P. Thampi, B.W. Stewart, L. Joseph [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197. – P. 620–629.
128. Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2- b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl- N -{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant [Text] / W.S. Huang, C.A. Metcalf, R. Sundaramoorthi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 4701–4719.
129. Disruption of ECE-1 and ECE-2 reveals a role for endothelin-converting enzyme-2 in murine cardiac development [Text] / H. Yanagisawa, R.E. Hammer, J.A. Richardson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P.1373–1382.

130. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes [Text] / J.D. McFadyen, J. Kiefer, D. Braig [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1351.
131. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma [Text] / D.L. Hershman, R.B. McBride, A. Eisenberger [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(19). – P.3159–3165.
132. Dupius, J. Endothelin: setting the scene in PAH [Text] / J. Dupius // *Eur. Respir. Rev.* – 2007. – Vol. 16. – P. 3–7.
133. Early onset hypercholesterolemia induced by the second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia [Text] / D. Rea, T. Mirault, T. Cluzeau [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Mar. 21, Vol. 99(7). – P. 1197–1203.
134. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [Text] / E. Jabbour, H.M. Kantarjian, G. Saglio [et al.] // *Blood*. – 2014. – Jan. 23, Vol. 123(4). – P.494–500.
135. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1 [Text] / D. Xu, N. Emoto, A. Giaid [et al.] // *Cell*. – 1994. – Vol. 78. – P. 473–485.
136. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice [Text] / N.M. Agostino, V.M. Chinchilli, C.J. Lynch [et al.] // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2010. – Vol. 17(3). – P. 197–202.
137. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells [Text] / B.J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger [et al.] // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2(5). – P. 561–566.

138. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? [Text] / A. Iurlo, E. Orsi, D. Cattaneo [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6(32). – P. 33944–33951.
139. Effects of homocysteine on murine splenic B lymphocyte proliferation and its signal transduction mechanism [Text] / Q. Zhang, X. Zeng, J. Guo [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 52. – P. 328–336.
140. Ellis, L.M. VEGF-targeted therapy: mechanisms of antitumor activity [Text] / L.M. Ellis, D.J. Hickin // *Nat. Rev. Cancer*. – 2008. – Vol. 8. – P. 579–591.
141. Emoto, N. Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound, phosphoramidon-sensitive metalloprotease with acidic pH optimum [Text] / N. Emoto, M. Yanagisawa // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 15262–15268.
142. Endothelial cells, endoplasmic reticulum stress and oxysterols [Text] / F. Luchetti, E. Crinelli, E. Cesarini [et al.] // *Redox Biology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 581–587.
143. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia [Text] / R.T. Eberhardt, M.A. Forgione, A. Cap [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 483–491.
144. Endothelin [Text] / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacological Rev.* – 2016. – Vol. 68(2). – P. 357–418.
145. Endothelin-1 gene regulation [Text] / L.R. Stow, M.E. Jacobs, C.S. Wingo [et al.] // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 16–28.
146. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction [Text] / F. Amiri, A. Viridis, M.F. Neves [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 2233–2240.
147. EPIC: A phase III trial of ponatinib (PON) versus imatinib (IM) in patients with newly diagnosed CP-CML [Text] / J.H. Lipton, C. Chuah, A. Guerci-Bresler [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124(21). – P. 519.

148. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [Text] / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Jul., Vol. 33(13). – P. 1635–1701.
149. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia [Text] / J.L. Steegmann, M. Baccarani, M. Breccia [et al.] // *Leukemia.* – 2016. – Vol.30(8). – P. 1648–1671.
150. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [Text] / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 872–884.
151. Evaluation of Multiple Biomarkers of Cardiovascular Stress for Risk Prediction and Guiding Medical Therapy in Patients with Stable Coronary Disease [Text] / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, J.A. de Lemos [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125(2). – P. 233–240.
152. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase [Text] / F.E. Nicolini, A. Turkina, Z.X. Shen [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Jan. 1, Vol. 118(1). – P. 118–126.
153. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib [Text] / M. Breccia, M. Muscaritoli, L. Cannella [et al.] // *Leuk Res.* – 2008. – Oct., Vol. 32(10). – P. 1626–1628.

154. Fialkow, P.J. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage [Text] / P.J. Fialkow, R.J. Jacobson, T. Papayannopoulou // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 63, N 1. – P. 125–130.
155. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial [Text] / J.E. Cortes, G. Saglio, H.M. Kantarjian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(20). – P.2333–2340.
156. Five-year Follow-up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid leukemia [Text] / B.J. Druker, F. Guilhot, S.G. O'Brien [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355(23). – P. 2408–2417.
157. Flammer, A.J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases [Electronic resource] / A.J. Flammer, T.F. Luscher // *Swiss Med. Wkly.* – 2010. – Vol. 140. – w13122. – Access mode: <https://smw.ch/article/doi/smw.2010.13122>. – Title screen. (Date of access: 18.12.2018).
158. Flow activation of AMP-activated protein kinase in vascular endothelium leads to Krüppel-like factor 2 expression [Text] / A. Young, W. Wu, W. Sun [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1902–1908.
159. Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response [Text] / J.E. Cortes, A. Hochhaus, D.W. Kim [et al.] // *Blood.* – 2013. – Nov. 15, Vol. 122(21). – P. 653.
160. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia [Text] / D. Dumitrescu, C. Seck, H. ten Freyhaus [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Jul., Vol. 38(1). – P. 218–220.

161. Furchgot, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgot, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
162. Gallipoli, P. Hurdles Toward a Cure for CML: The CML Stem Cell / P. Gallipoli, S.A. Abraham, T.L. Holyoake // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 25(5). – P. 951–966.
163. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease [Text] / R.S. Rosenson, M.H. Davidson, B.J. Hirsh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 2525–2540.
164. Genome-wide association study of lung function phenotypes in a founder population [Text] / T.C. Yao, G. Du, L. Han [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133(1). – P. 248–255.
165. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid cells [Text] / L.L. Remsing, U. Rix, J. Colinge [et al.] // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23(3). – P. 477–480.
166. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [Text] / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 117–171.
167. Goldman, J.M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era [Text] / J.M. Goldman // *Blood*. – 2007. – Vol. 110(8). – P. 2828–2837.
168. Goldman, J.M. Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia [Text] / J.M. Goldman // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367(22). – P. 2148–2149.
169. Goldman, J.M. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [Text] / J.M. Goldman, J.V. Melo // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344(14). – P. 1084–1086.
170. Greater sensitivity of blood pressure than renal toxicity to tyrosine kinase receptor inhibition with sunitinib [Text] / S. Lankhorst, H.J. Baelde, M.H. Kappers [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – P. 543–549.

171. Gschwind, A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy [Text] / A. Gschwind, O.M. Fischer, A. Ullrich // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 361–370.
172. Hadi, H.A. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome [Text] / H.A. Hadi, C.S. Carr, S.J. Al // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2005. – Vol. 1(3). – P. 183.
173. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association [Text] / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135(10). – P. e146–e603.
174. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia [Text] / H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(9). – P. 645–652.
175. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A n chronic myelogenous leukemia [Text] / M. Talpaz, H. Kantarjian, K. McCredie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314(17). – P. 1065–1069.
176. High-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target for residual risk in patients with acute coronary syndrome [Text] / Y. Ozaki, A. Tanaka, T. Nishiguchi [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Jul. 11, Vol. 13(7). – P. e0200383.
177. High-fat diet induced endothelial dysfunction through a down-regulation of the endothelial AMPK-PI3K-Akt-eNOS pathway [Text] / C.F. Garcia-Prieto, F. Hernandez-Nuno, D.D. Rio [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2015. – Vol.59(3). – P. 520–532.
178. Hiwase, D.K. Hypercholesterolemia in imatinib intolerant/resistant CML-CP patients treated with nilotinib: a retrospective analysis [Text] / D.K. Hiwase, D.T. Yeung, L. Carne // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 1503.

179. Hokanson, J.E. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies [Text] / J.E. Hokanson, M.A. Austin // *J. Cardiovasc Risk*. – 1996. – Vol. 3(2). – P. 213–219.
180. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis [published online ahead of print, 2018 Sep 26] [Text] / X. Wu, L. Zhang, Y. Miao [et al.] // *Redox Biol*. – 2018. – Vol. 20. – P. 46–59.
181. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? [Text] / H. Li, A. Lewis, S. Brodsky [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1037–1043.
182. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension [Text] / U. Sen, P.K. Mishra, N. Tyagi [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys*. – 2010. – Vol. 57. – P. 49–58.
183. HS-438, a new inhibitor of imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia [Text] / S.M. Yun, K.H. Jung, S.J. Kim [et al.] // *Cancer Lett*. – 2014. – Vol. 348(1-2). – P. 50–60.
184. Huang, P.L. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction [Text] / P.L. Huang // *Curr. Hypertens Rep*. – 2003. – Vol. 5(6). – P. 473–480.
185. Human endothelin converting enzyme-2 (ECE2): characterization of mRNA species and chromosomal localization [Text] / M.N. Lorenzo, R.Y. Khan, Y. Wang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2001. – Vol. 1522. – P. 46–52.
186. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases [Text] / T. Fiorentino, A. Prioletta, P. Zuo [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19(32). – P. 5695–5703.
187. Hyperhomocysteinemia and high doses of nilotinib favor cardiovascular events in chronic phase Chronic Myelogenous Leukemia patients [Text] / G. Fossard, E. Blond, M. Balsat [et al.] // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101(3). – P. e86–e90.

188. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress [Text] / S. Lankhorst, M.H. Kappers, J.H. van Esch [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20. – P.135–145.
189. Hypolipemiant besides antileukemic effect of imatinib mesylate [Text] / R. Gologan, G. Constantinescu, D. Georgescu [et al.] // *Leuk Res.* – 2009. – Sep., Vol. 33(9). – P. 1285–1287.
190. Iglarz, M. At the heart of tissue: endothelin system and-organ damage [Text] / M. Iglarz, M. Clozel // *Clin. Sci. (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 453–463.
191. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis [Text] / M. Lassila, T.J. Allen, Z. Cao [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24(5). – P. 935–942.
192. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis [Text] / H. de Lavallade, J.F. Apperley, J.S. Khorashad [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(20). – P. 3358–3363.
193. Impaired fasting glucose level as metabolic side effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib [Text] / M. Breccia, M. Muscaritoli, F. Gentilini [et al.] // *Leuk Res.* – 2007. – Dec., Vol.31(12). – P. 1770–1772.
194. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors [Text] / J.S. Kloth, A. Pagani, M.C. Verboom [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Mar. 17, Vol. 112(6). – P. 1011–1016.
195. Incidence of Hyperglycemia by 3 Years in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Nilotinib (NIL) or Imatinib (IM) in ENESTnd [Text] / D. Rea, J.F. Gautier, M. Breccia [et al.] // *ASH Annual Meeting Abstracts.* – 2012. – Nov. 16, Vol. 120(21). – P.1686.

196. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia [Text] / R. Latagliata, M. Breccia, C. Fava [et al.] // *Hematol Oncol.* – 2013. – Jun., Vol. 31(2). – P. 363–369.
197. Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia role of chemokine and adhesion molecules [Text] / G. Wang, C.W. Woo, F.L. Sung [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1777–1783.
198. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia [Text] / The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol.330(12). – P. 820–825.
199. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia [Text] / F. Guilhot, C. Chastang, M. Michallet [et al.]; on behalf of the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337(4). – P. 223–329.
200. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the the cardiovascular risk in young Finns study [Text] / M. Juonala, J.S. Viikari, T. Laitinen [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2918–2923.
201. Itabe, H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis [Text] / H. Itabe // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 51, N 1. – P. 1–8.
202. Jaffe, E.A. Cell biology of endothelial cells [Text] / E.A. Jaffe // *Hum Pathol.* – 1987. – Vol. 18(3). – P. 234–239.
203. Krause, D.S. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy [Text] / D.S. Krause, R.A. Van Etten // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 355. – P. 172–187.
204. Lai, W.K.C. Homocysteine-induced endothelial dysfunction [Text] / W.K.C. Lai, M.Y. Kan // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 67(1). – P. 1–12.

205. Lankhorst, S. Endothelin-1 and antiangiogenesis [Text] / S. Lankhorst, A.H.J. Danser, A.H. van den Meiracker // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2016. – Vol. 310. – P. 230–234.
206. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population [Text] / H. Bower, M. Bjorkholm, P.W. Dickman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(24). – P. 2851–2857.
207. Long-Term Assessment of Dasatinib-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Chronic Myeloid Leukemia [Text] / J.H. Kong, Y.W. Jeon, S.E. Lee [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124(21). – P. 5535.
208. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial [Text] / A. Hochhaus, G. Saglio, T.P. Hughes [et al.] // *Leukemia.* – 2016. – Vol. 30(5). – P. 1044–1054.
209. Long-term bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after prior imatinib failure [Text] / J.H. Lipton, J.E. Cortes, H.J. Khoury [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(15). – P. 70–76.
210. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of phase 3 study [Text] / N.P. Shah, F. Guilhot, J.E. Cortes [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123(15). – P. 2317–2324.
211. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [Text] / A. Hochhaus, R.A. Larson, F. Guilhot [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376(10). – P. 917–927.
212. Loscalzo, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia [Text] / J. Loscalzo // *J. Clin. Investig.* – 1996. – Vol. 98. – P. 5.
213. Low concentrations of isothiocyanates protect mesenchymal stem cells from oxidative injuries, while high concentrations exacerbate DNA damage [Text] / F. Zanichelli, S. Capasso, G. Di Bernardo [et al.] // *Apoptosis.* – 2012. – Vol. 17(9). – P. 964–974.

214. Mahe, G. Laser method can also be used for endothelial function assesment in clinicccal practice [Text] / G. Mahe, P. Abraham, S. Durand // J. Atheroscler Thromb. – 2013. – Vol 20, N 5. – P. 512–513.
215. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / T.W. Rooke, A.T. Hirsch, S. Misra [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Apr. 9, Vol. 61(14). – P. 1555–1570.
216. McCully, K.S. Chemical pathology of homocysteineI. Atherogenesis [Text] / K.S. McCully // Annals of Clinical & Laboratory Science. – 1993. – Vol. 23. – P. 477–493.
217. Medeiros, B.C. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing [Text] / B.C. Medeiros, J. Possick, M. Fradley // Blood Rev. – 2018. – Jul., Vol. 32(4). – P. 289–299.
218. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [Text] / E. Szegezdi, S.E. Logue, A.M. Gorman [et al.] // EMBO Rep. – 2006. – Vol. 7. – P. 880–885.
219. Melo, J.V. BCR-ABL gene variants [Text] / J.V. Melo // Baillieres Clin. Hematol. – 1997. – Vol. 10, N 2. – P. 203–222.
220. MiR-320 mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway [Text] / Z. Yin, Y. Zhao, H. Li [et al.] // Aging (Albany NY). – 2016. – Vol. 8(1). – P. 192–207.
221. MK-0457, an Aurora kinase and BCR-ABL inhibitor, is active in patients with BCR-ABL T315I leukemia [Text] / F.J. Giles, R.T. Swords, A. Nagler [et al.] // Leukemia. – 2013. – Vol. 27. – P. 113–117.
222. Morello, F. Phosphoinositide 3-kinase signalling in the vascular system [Text] / F. Morello, A. Perino, E. Hirsch // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 82. – P.261–271.

223. Moslehi, J.J. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia [Text] / J.J. Moslehi, M. Deininger // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(35). – P. 4210–4218.
224. Motte, S. Endothelin receptor antagonists [Text] / S. Motte, K. McEntee, R. Naeije // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 110. – P. 386–414.
225. Mughal, T. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective [Text] / T. Mughal, J. Goldman // *Chronic myeloproliferative disorders* / eds. T. Mughal, J. Goldman. – Paul Street, London: Informa Healthcare, 2008. – P. 1–16.
226. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [Text] / C. Gambacorti-Passerini, L. Antolini, F.X. Mahon [et al.] // *J. Nat. Cancer. Inst.* – 2011. – Vol. 103(7). – P. 553–561.
227. NCCN Task Force Report: Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Selection in the Management of Patients With Chronic Myelogenous Leukemia [Text] / S. O'Brien, E. Berman, J.O. Moore [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2011. – Vol. 9(02). – P. 21–25.
228. Nilotinib exerts direct proatherogenic and anti-angiogenic effects on vascular endothelial cells: a potential explanation for drug-induced vasculopathy in CML [Text] / K. Albrecht-Schgoer, K. Huber, F. Grebien [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 257–257.
229. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study [Text] / F.J. Giles, P.D. le Coutre, J. Pinilla-Ibarz [et al.] // *Leukemia.* – 2013. – Vol. 27(1). – P. 107–112.
230. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [Text] / G. Saglio, D.W. Kim, S. Issaragrisil [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.362(24). – P. 2251–2259.

231. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [Text] / R.A. Larson, A. Hochhaus, T.P. Hughes [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Oct., Vol. 26(10). – P. 2197–2203.
232. NMR reveals the allosteric opening and closing of Abelson tyrosine kinase by ATP-site and myristoyl pocket inhibitors [Text] / L. Skora, J. Mestan, D. Fabbro [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 110. – P. E4437–E4445.
233. Nordestgaard, B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology [Text] / B.G. Nordestgaard // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 547–563.
234. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction [Text] / J. Wang, G.J. Tan, L.N. Han [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14(2). – P.135–150.
235. Nowell, P.C. A minute chromosome in human granulocytic leukemia [Text] / P.C. Nowell, D.A. Hungerford // *Science*. – 1960. – Vol. 132. – P. 1497.
236. Obesity. Inflammation and endothelial dysfunction [Text] / M. Iantorno, U. Campia, N. Daniele [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost Agents*. – 2014. – Vol.28(2). – P. 169–176.
237. Omacetaxine: A protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia [Text] / V. Gandhi, W. Plunkett, J.E. Cortes [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20(7). – P. 1735–1740.
238. Orphanos, G.S. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors [Text] / G.S. Orphanos, G.N. Ioannidis, A.G. Ardavanis // *Acta Oncologica*. – 2009. – Vol.48. – P. 964–970.
239. Oxidative stress inhibits the proliferation, induces premature senescence and promotes a catabolic phenotype in human nucleus pulposus intervertebral disc cells [Text] / A. Dimozi, E. Mavrogonatou, A. Sklirou [et al.] // *European Cells & Materials*. – 2015. – Vol. 30. – P. 89–103.

240. Page, A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases [Text] / A.V. Page, W.C. Liles // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4, N 6. – P.507–516.
241. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries [Text] / P.L. Ludmer, A.P. Selwyn, T.L. Shook [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1986. – Vol. 315. – P. 1046–1051.
242. Pavlu, J. Dasatinib and chronic myeloid leukemia: two-year follow-up in eight clinical trials [Text] / J. Pavlu, D. Marin // *Clin. Lymphoma Myeloma*. – 2009. – Dec., Vol. 9(6). – P. 417–424.
243. Peripheral Artery Occlusive Disease Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors: A Cross-Sectional Case-Control Study [Electronic resource] / T. Rattanathammethee, A. Tantiworawit, E. Rattarittamrong [et al.] // *Clinical Medicine Insights Cardiology*. – 2017. – Vol. 11. – 1179546817747258. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734569/>. – Title screen. (Date of access: 18.12.2018).
244. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib [Text] / T.D. Kim, D. Rea, M. Schwarz [et al.] // *Leukemia*. – 2013. – Jun., Vol. 27(6). – P. 1316–1321.
245. Phase 1 dose-finding study of rebastinib (DCC-2036) in patients with relapsed chronic myeloid leukemia and acute myeloid leukemia [Text] / J. Cortes, M. Talpaz, H.P. Smith [et al.] // *Haematologica*. – 2017. – Vol. 102. – P. 519–528.
246. Phase 1 study of INNO-406, a dual Abl/Lyn kinase inhibitor, in Philadelphia chromosome-positive leukemias after imatinib resistance or intolerance [Text] / H. Kantarjian, P. Le Coutre, J. Cortes [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P.2665–2672.
247. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure [Text] / A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, S. O'Brien [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Sep. 1, Vol. 25(25). – P. 3908–3914.

248. Pleural Effusion in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Who Received First-line Dasatinib in the DASISION Trial: Patient Characteristics, Management, and Outcomes [Text] / K. Porkka, M. Baccarani, J. Cortes [et al.] // *Haematologica*. – 2011: 16th Congress of the EHA. – P. 692.
249. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis [Text] / H. de Lavallade, S. Punnialingam, D. Milojkovic [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2008. – May, Vol.141(5). – P. 745–747.
250. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib [Text] / M. Breccia, G.M. D'Elia, M. D'Andrea [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Jan., Vol. 74(1). – P. 89–90.
251. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias [Text] / J.E. Cortes, H. Kantarjian, N.P. Shah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Nov.29, Vol. 367(22). – P. 2075–2088.
252. Ponatinib is activ against imatinib-resistant mutants of FIP1L1-PDGFR α and KIT, and against FGFR1-derived fusion kinases [Text] / E. Lierman, S. Smits, J. Cools [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26(7). – P. 1693–1695.
253. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition [Text] / H.M. Verheul, H.M. Pinedo // *Nat. Rev. Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 475–485.
254. Practical issues surrounding the explosion of tyrosine kinase inhibitors for the management of chronic myeloid leukemia [Text] / M.S. Mathisen, H.M. Kantarjian, J.E. Cortes [et al.] // *Blood Rev.* – 2014. – Vol. 28(5). – P. 179–187.
255. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score [Text] / J. Hasford, M. Baccarani, V. Hoffmann [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol.118. – P. 686–692.

256. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML [Text] / K.J. Aichberger, S. Herndlhofer, G.H. Schernthaner [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86(7). – P. 533–539.
257. Pulmonari arterial hypertension in patients treated with dasatinib [Text] / D. Montani, E. Bergot, S. Gunther [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125(17). – P. 2128–2137.
258. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea [Text] / R. Helmann, H. Heimpel, J. Hasford [et al.]; the German CML Study Group // *Blood.* – 1993. – Vol. 82(2). – P. 398–407.
259. Randomized comparison of interferon alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia [Text] / R. Helmann, H. Heimpel, J. Hasford [et al.]; on behalf of the German CML Study Group // *Blood.* – 1994. – Vol.84(12). – P. 4064–4077.
260. Rasheed, W. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia [Text] / W. Rasheed, B. Flaim, J.F. Seymour // *Leuk Res.* – 2009. – Jun., Vol. 33(6). – P. 861–864.
261. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis [Text] / F.J. Giles, M.J. Mauro, F. Hong [et al.] // *Leukemia.* – 2013. – Vol. 27(6). – P. 1310–1315.
262. Real-life comparison of severe vascular events and other non-hematological complications in chronic myeloid leukemia patients undergoing second line nilotinib or dasatinib treatment [Text] / J. Gora-Tybor, E. Medras, M. Calbecka [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2015. – Jan. 7. – P. 1–19.
263. Reiner, Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease [Text] / Ž. Reiner // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Jul., Vol. 14(7). – P. 401–411.

264. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects [Text] / J.B. Park, H.E. Park, S.Y. Choi [et al.] // *J. Atheroscler Thromb.* – 2013. – Vol. 20(6). – P. 557–567.
265. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study [Text] / A. Schafer, M. Verdoia, E. Casetti [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 288–293.
266. Restenosis in intervened coronaries with hyperhomocysteinemia (RICH) [Text] / S.A. Kojoglanian, M.B. Jorgensen, G. Wolde-Tsadik [et al.] // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 1077–1081.
267. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient [Text] / D. Mattei, M. Feola, F. Orzan [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Jun., Vol. 43(12). – P. 967–968.
268. Roberts, A.C. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes [Text] / A.C. Roberts, K.E. Porter // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2013. – Vol. 10(6). – P. 472–482.
269. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies [Electronic resource] / R. Chand, H. Chandra, S. Chandra [et al.] // *Bone Marrow Research.* – 2016. – Vol. 2016, article ID 5043483. – 4 p. – Access mode: <https://www.hindawi.com/journals/bmr/2016/5043483/>. – Title screen. (Date of access: 28.12.2018).
270. Rossari, F. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy [Text] / F. Rossari, F. Minutolo, E. Orciuolo // *J. Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 11(1). – P. 84.
271. Rowley, J.D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining [Text] / J.D. Rowley // *Nature.* – 1973. – Vol. 243(5405). – P. 290–293.

272. Russell, F.D. Evidence for intracellular endothelin-converting enzyme-2 expression in cultured human vascular endothelial cells [Text] / F.D. Russell, A.P. Davenport // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 84. – P. 891–896.
273. Russell, F.D. In vitro enzymatic processing of radiolabelled big ET-1 in human kidney [Text] / F.D. Russell, A.L. Coppel, A.P. Davenport // *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 697–701.
274. Russell, F.D. Secretory pathways in endothelin synthesis [Text] / F.D. Russell, A.P. Davenport // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126. – P. 391–398.
275. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [Text] / L. Kalmanti, S. Saussele, M. Lauseker [et al.] // *Leukemia.* – 2015. – Vol. 29(5). – P. 1123–1132.
276. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib [Text] / J.E. Cortes, H.M. Kantarjian, T.H. Brummendorf [et al.] // *Blood.* – 2011. – 118(17). – P. 4567–4576.
277. Safety of bosutinib versus imatinib in phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic myeloid leukemia [Text] / C. Gambacorti-Passerini, J.E. Cortes, J.H. Lipton [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Oct., Vol. 89(10). – P. 947–953.
278. Sandwich-enzyme immunoassays for endothelin family peptides [Text] / N. Suzuki, H. Matsumoto, T. Miyauchi [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17 (Suppl 7). – P. S420–S422.
279. Sepulveda, C. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis [Text] / C. Sepulveda, I. Palomo, E. Fuentes // *Mech. Ageing. Dev.* – 2017. – Vol. 164. – P. 91–99.
280. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy [Text] / P. Le Coutre, D. Rea, E. Abruzzese [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103(17). – P.1347–1348.

281. Siddiqi, F.S. Endothelial-podocyte crosstalk: the missing link between endothelial dysfunction and albuminuria in diabetes [Text] / F.S. Siddiqi, A. Advani // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62(11). – P. 3647–3655.
282. Sitbon, O. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here [Text] / O. Sitbon, N.W. Morell // *Eur. Respir. Rev.* – 2012. – Vol. 21, N 126. – P. 321–327.
283. Six-year follow-up of dasatinib-related Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) For Chronic Myeloid Leukemia In Single Center [Text] / Y.W. Jeon, S.E. Lee, S.H. Kim [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122(21). – P. 4017.
284. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate [Text] / M. Brave, V. Goodman, E. Kaminskas [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Jan. 15, Vol. 14(2). – P. 352–359.
285. Stimulatory interaction between vascular endothelial growth factor and endothelin-1 on each gene expression [Text] / A. Matsuura, W. Yamochi, K. Hirata [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – P. 89–95.
286. Sun, C.K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness [Text] / C.K. Sun // *Integr Blood Press Control*. – 2013. – Vol. 6. – P.27–38.
287. Takahashi, S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy [Text] / S. Takahashi // *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1785–1788.
288. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence risk factors through stable coronary artery disease [Text] / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114(25). – P. 2850–2870.
289. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene [Text] / Y. Ben-Neriah, G.Q. Daley, A.M. Mes-Masson [et al.] // *Science*. – 1986. – Vol. 233(4760). – P. 212–214.

290. The crystal structure of human endothelin [Text] / R.W. Janes, D.H. Peapus, B.A. Wallace // *Nat. Struct. Biol.* – 1994. – Vol. 1. – P. 311–319.
291. The hOCT1 SNPs M420del and M408V alter imatinib uptake and M420 del modifies clinical outcome in imatinib-treated chronic myeloid leukemia [Text] / A. Giannoudis, L. Wang, A.L. Jorgensen [et al.] // *Blood.* – 2013. – Jan. 24, Vol. 121(4). – P. 628–637.
292. The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression [Text] / A. Inoue, M. Yanagisawa, Y. Takuwa [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264. – P. 14954–14959.
293. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor [Text] / F. Spinella, V. Caprara, R. Cianfrocca [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2014. – Vol. 35. – P. 840–848.
294. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health [Text] / A. Kumar, H.A. Palfrey, R. Pathak [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2017. – Vol. 14. – P. 78.
295. The Prevention of Cardiovascular Disease in Cancer Survivors [Text] / I.N. Daher, T.R. Daigle, N. Bhatia [et al.] // *Tex. Heart Inst. J.* – 2012. – Vol. 39(2). – P. 190–198.
296. The role of chemokines in hypertension [Text] / H. Martynowicz, A. Janus, D. Nowacki [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 23, N 3. – P. 319–325.
297. The role of tumor-derived inos in tumour progression and angiogenesis [Text] / V. Kostourou, J.E. Carwright, A.P. Johnstone [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 83–90.
298. The structure and specificity of endothelin receptors: their importance in physiology and medicine [Text] / J.P. Huggins, J.T. Pelton, R.C. Miller // *Pharmacol. Ther.* – 1993. – Vol. 59. – P. 55–123.

299. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants [Text] / J.S. Tokarski, J.A. Newitt, C.Y.J. Chang [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66(11). – P. 5790–5797.
300. The use of imatinib mesylate has no adverse effects on the heart function. Results of a pilot study in patients with chronic myeloid leukemia [Text] / M.S. Marcolino, A.L. Ribeiro, N.C. Clementino [et al.] // *Leuk Res.* – 2011. – Mar, Vol. 35(3). – P. 317–322.
301. Theodorou, K. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis [Text] / K. Theodorou, R.A. Boon // *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* – 2018. – Vol. 6. – P. 82.
302. Treatment of hypertension and renal injury induced by the angiogenesis inhibitor sunitinib: preclinical study [Text] / S. Lankhorst, M.H. Kappers, J.H. van Esch [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1289–1290.
303. Turner, A.J. Molecular pharmacology of endothelin converting enzymes [Text] / A.J. Turner, L.J. Murphy // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 51. – P. 91–102.
304. Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? [Text] / L. Godinas, C. Guingabert, A. Seferian [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34(5). – P. 714–724.
305. Vallance, P. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance [Text] / P. Vallance, N. Chan // *Heart.* – 2001. – Vol. 85(3). – P. 342–350.
306. Van der Geer, T. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways [Text] / T. Van der Geer, T. Hunter, R.A. Lindberg // *Annu Rev. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 10. – P. 251.
307. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression [Text] / C.S. Facermire, A.B. Nixon, R. Griffiths [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 652–658.
308. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors [Text] / P. Valent [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 125(6). – P. 901–906.

309. VEGF-B gene therapy inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by endothelial protection [Text] / M. Rasanen, J. Degerman, T.A. Nissinen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2016. – Vol. 113(46). – P. 13144-13149.
310. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature [Text] / T. Kamba, B.Y. Tam, H. Hashizume [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. H560–H576.
311. Virchow, R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. II, 1847 [Text] / R. Virchow // Weisses Blut. Arch. Pathol. Anat. Physiol. – 1847, Vol. I. – P. 563–572.
312. Viridis, A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation [Text] / A. Viridis // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2016. – Vol.23(2). – P. 83–85.
313. Von Eckardstein, A. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? [Text] / A. Von Eckardstein, G. Assmann // Curr. Opin. Lipidol. – 2000. – Vol. 11. – P. 627–637.
314. Wald, D.S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [Text] / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P. 1202.
315. Waller, C.F. Imatinib mesylate [Text] / C.F. Waller // Recent Results Cancer Res. – 2014. – Vol. 201. – P. 1–25.
316. World Health Organization of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Text] / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris [et al.]. – Lyon: IARC Press, 2008.
317. Wu, H. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction [Text] / H. Wu, H. Chen, P.C. Hu // Clin. Lab. – 2007. – Vol. 53, N 5-6. – P. 285–295.
318. Yeung, C.C. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: present and future [Text] / C.C. Yeung, D. Egan, J.P. Radich // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2016. – Vol. 16(10). – P. 1083–1091.

319. Zuppinger, C. Cancer therapy-associated cardiotoxicity and signaling in the myocardium [Text] / C. Zuppinger, T.M. Suter // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2010. – Vol. 56(2). – P. 141–146.