

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

*На правах рукописи*

*Горский*

Горский Петр Олегович

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ  
ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ: РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

3.1.18. Внутренние болезни

(медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., доцент Е.В. Гончарова

ЧИТА-2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Истинная полицитемия: определение, этиология, распространенность, клиника, классификация.....	16
1.2. Сердечно-сосудистые осложнения у больных истинной полицитемией. Электрическая нестабильность миокарда, нарушения ритма сердца, показатели вариабельности ритма сердца при истинной полицитемии.....	21
1.3. Артериальная гипертензия и особенности параметров суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией.....	28
1.4. Ремоделирование миокарда и функциональные изменения сердца при истинной полицитемии.....	31
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования.....	41
2.2. Клиническая характеристика собственного материала.....	43
2.3. Методы исследования.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1. Особенности нарушений ритма сердца, длительности интервала QT, поздних потенциалов желудочков и вариабельности ритма сердца у пациентов с истинной полицитемией.....	71
3.2. Параметры суточного мониторирования артериального давления у больных истинной полицитемией.....	82
3.3. Структурно-функциональные показатели сердца, параметры деформации миокарда левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией.....	89
3.4. Прогнозирование вероятности поражения сердца у больных истинной полицитемией.....	107

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

На сегодняшний день не ослабевает интерес ученых к исследованию различных аспектов истинной полицитемии: вопросов патогенеза заболевания, в том числе, генетических мутаций, нарушений микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, прогнозирования осложнений, а также патогенетически обоснованных подходов к лечению [1, 37, 40, 43, 46, 48, 51, 68, 69, 70, 74, 105]. Истинная полицитемия (болезнь Ваке-Ослера, болезнь Вакеза) – хроническое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся поражением стволовой клетки, сопровождающееся соматической мутацией в гене янускиназы (*JAK2*) рецепторов цитокинов и проявляющееся пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [14, 49, 102, 113, 123, 148, 149]. Наиболее часто выявляется мутация гена тирозинкиназы *JAK2* с заменой валина фенилаланином в 617 позиции.

Актуальность проблемы связана с развитием данной патологии у трудоспособных людей молодого и зрелого возраста, необходимостью проведения циторедуктивной терапии, высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, а также выраженным снижением качества жизни и инвалидизацией у данной категории больных [7, 40, 66, 77, 89, 90, 92, 114, 117, 125].

В ходе научных исследований было установлено, что первичная заболеваемость в России составляет 0,6-1,7 на 100000 населения в год [40], а по данным зарубежных регистров ежегодно выявляют 0,4-2,8 новых случаев истинной полицитемии на 100000 населения [59, 123]. Дебют заболевания

чаще встречается в возрасте от 50 до 60 лет, но может наблюдаться и в молодом возрасте, в этом случае заболевание протекает тяжелее [14, 28, 135]. У мужчин болезнь диагностируется чаще, чем у женщин, в примерном соотношении 1,5-2,0:1. Диагностика истинной полицитемии, особенно на ранних стадиях, улучшилась с открытием участия в патогенезе заболевания мутации гена *JAK2*.

Одним из наиболее частых осложнений у больных ИП и ведущей причиной смерти пациентов с этой патологией являются тромбозы, занимающие, по данным литературы, 35–70% в структуре смертности, что делает это осложнение наиболее важным фактором риска, влияющим на выживаемость [77, 82, 83, 86, 94, 95, 96, 120, 121]. Согласно исследованиям, частота возникновения тромбоэмболических осложнений при ИП составляет 3,8 на 100 пациентов в год, что существенно превышает частоту встречаемости тромбоэмболических событий в общей популяции [118]. Тромбозы могут быть артериальными (у 16,2% больных ИП): инфаркт миокарда, инсульт, инфаркт селезенки, тромбозы периферических артерий) и венозными (у 6,2% больных ИП): тромбозы глубоких вен конечностей, селезеночной вены, ТЭЛА, тромбоз венозных синусов головного мозга [77].

Механизм действия полицитемии на сердце носит многофакторный характер. Абсолютный эритроцитоз приводит к нарушению реологических и свертывающих свойств крови. Повышение уровня гемоглобина ведет к возрастанию вязкости крови, что обуславливает плеторический синдром, склонность к сосудистым тромбозам, гипоксическому повреждению тканей и повышению кровенаполнения внутренних органов, существенно повышает риск развития артериальной гипертензии (АГ), нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [35, 36, 71]. При этом эритроцитоз может быть не только причиной появления сердечно-сосудистой патологии, но и фактором, усугубляющим ее течение. Кроме того, нарушается микроциркуляция,

развивается эндотелиальная дисфункция, формируется эритроцитарная инфильтрация миокарда [28, 45, 87, 91].

В настоящее время проведен ряд научных исследований, в которых показано развитие сердечно-сосудистых нарушений у больных истинной полицитемией в виде нарушений ритма сердца, таких как: синусовая тахикардия, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, изменений конечной части желудочкового комплекса по типу смещения сегмента ST и инверсии зубца T [41].

Высокоинформативными методами прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий являются современные инструментальные исследования – холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение вариабельности ритма сердца (BPC), поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT, отражающих функциональную нестабильность миокарда [5, 9, 10, 31, 41, 47, 52, 61, 62, 64, 93, 101, 107, 130, 143, 150]. Поздние потенциалы желудочков, характеризующие присутствие в миокарде участков с медленным проведением электроимпульса, служащих местом возникновения волны ре-энтри и причиной желудочковых аритмий, также были зарегистрированы у пациентов с ИП, что выражалось нарушением показателей TotQRSF, LAS40 и RMS40 [52]. Однако, на сегодняшний день у больных ИП недостаточно изученными остаются вопросы вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT, оценка нарушений ритма сердца и показателей электрической нестабильности миокарда в зависимости от стадии полицитемии.

Множество работ посвящено изучению артериальной гипертензии при ИП, в том числе с использованием методики суточного мониторирования артериального давления [34, 67]. Показано развитие АГ примерно у половины пациентов с ИП, однако в литературе практически отсутствуют данные по изучению АГ в зависимости от стадии заболевания.

Не ослабевает интерес ученых к ремоделированию сердца при истинной полицитемии. В исследованиях показано, что в условиях

нарушенной микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции из-за повышенной вязкости крови, эритроцитарной инфильтрации миокарда, на фоне развивающейся артериальной гипертензии происходит формирование гипертрофии левого желудочка, преимущественно концентрической, диастолической и систолической дисфункций левого желудочка, расширение камер правых отделов сердца, диастолической дисфункции правого желудочка, а также легочной гипертензии [97].

На сегодняшний день, для диагностики диастолической функции миокарда в соответствии с Рекомендациями Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества ЭхоКГ (2015) и Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН рекомендовано включать параметры тканевого доплера и интегрального показателя  $E_m$  к  $A_m$  в обычный алгоритм определения типов нарушения диастолической функции [42, 60, 111, 140]. Чаще всего исследуется тканевой доплер фиброзных колец на уровне задней створки митрального клапана (МК), латеральной створки трикуспидального клапана (ТК) и базального сегмента МЖП. Показана высокая информативность метода тканевой доплер-эхокардиографии в ранней диагностике диастолической и систолической дисфункции миокарда, диагностике ишемии и жизнеспособности миокарда, ранней диагностике доклинических форм поражения миокарда при различной кардиальной патологии: ИБС, метаболическом синдроме, артериальной гипертензии, дилатационной, рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатиях [3, 4, 11, 16, 18, 27, 38, 56]. В доступной литературе нам не встретились работы по изучению диастолической дисфункции сердца при ИП с помощью тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов.

В исследовании Е.А. Филатовой, В.В. Войцеховского (2018) было показано нарушение систолической функции ЛЖ в виде снижения фракции выброса у пациентов с ИП [97]. В последние годы широко применяется методика определения глобальной деформации миокарда ЛЖ методом

отслеживания частиц (speckle tracking), она позволяет диагностировать субклиническую дисфункцию ЛЖ и может быть полезна для раннего выявления систолической дисфункции сердца при различной кардиоваскулярной патологии: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, для диагностики кардиотоксичности полихимиотерапии и других патологических состояний [2, 30, 39, 50, 53, 68, 73, 75, 78, 80, 98, 100, 115, 116, 118, 119, 124, 127, 132, 133, 137, 146, 147]. Однако, в доступной литературе нам не встретилось работ по изучению параметров глобальной, продольной, либо циркулярной деформации миокарда левого желудочка у больных истинной полицитемией, хотя можно предположить, что они в условиях ремоделирования миокарда и нарушений микроциркуляции могут изменяться. Отсутствуют сведения о ранних диагностических и прогностических критериях поражения сердца при истинной полицитемии.

В этой связи, представляет интерес проведение комплексного исследования нарушений ритма сердца, изменений параметров электрической нестабильности миокарда, суточного мониторинга артериального давления, кардиогемодинамических показателей с использованием методик тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца, глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ у пациентов с истинной полицитемией с точки зрения ранней диагностики и прогнозирования поражения сердца у данной категории пациентов, что открывает перспективы для поиска патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений.

### **Цель исследования**

Изучить особенности нарушений ритма сердца, параметры электрической нестабильности миокарда, кардиогемодинамические показатели у больных истинной полицитемией и разработать прогностические критерии поражения сердца у данной категории больных.



## **Задачи исследования**

1. Изучить частоту и характер нарушений ритма сердца, показатели variability ритма сердца, продолжительности интервала QT и поздних потенциалов желудочков у больных истинной полицитемией.
2. Исследовать параметры суточного мониторирования артериального давления, частоту и особенности артериальной гипертензии у данной категории больных.
3. Изучить эхокардиографические показатели и определить прогностическую роль изученных электрофизиологических, кардиогемодинамических и клинических маркеров в развитии нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией.

## **Научная новизна**

Впервые установлены изменения электрофизиологических параметров и особенности нарушений ритма сердца у больных истинной полицитемией, в том числе, в зависимости от стадии заболевания. Показано, что у пациентов с истинной полицитемией регистрировались следующие нарушения ритма: суправентрикулярные экстрасистолы, частые, полиморфные и парные мономорфные желудочковые экстрасистолы, при этом суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма нарастали по мере повышения стадии заболевания.

Доказано, что электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда: продолжительность скорректированного интервала QT, поздние потенциалы желудочков и показатели variability ритма сердца прогрессивно ухудшались у больных истинной полицитемией с увеличением стадии болезни.

Впервые выявлено, что по мере прогрессирования тяжести истинной полицитемии у больных чаще регистрировалась артериальная гипертензия. Установлено преобладание в дневное время лабильной систолической артериальной гипертензии и преимущественно лабильной систоло-диастолической артериальной гипертензии в ночное время с высокой скоростью утреннего подъема артериального давления у пациентов с истинной полицитемией

С помощью высокоинформативного функционального метода тканевой доплер-эхокардиографии фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов сердца установлены признаки диастолической и систолической дисфункции миокарда у пациентов с истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания. Показано, что выявленные изменения развиваются в дебюте заболевания у пациентов, не имеющих артериальную гипертензию, и предшествуют изменениям глобальной диастолической функции желудочков, что может служить ранним диагностическим критерием диастолической дисфункции миокарда у данной категории больных. Обнаружено, что снижение систолических скоростей движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов у больных со II стадией истинной полицитемии, свидетельствует о начальных проявлениях систолической дисфункции сердца.

Впервые установлено снижение параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией, свидетельствующее о нарушении его сократительной функции, начиная уже с начальной стадии болезни.

Впервые на основании изученных инструментальных параметров разработаны критерии прогнозирования нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией.

## Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования получены новые сведения о патогенетических особенностях поражения сердца у больных истинной полицитемией, включающие нарушения скоростных показателей движений фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца, свидетельствующие о диастолической и систолической дисфункции миокарда, снижение параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка, нарушения электрофизиологических показателей сердца с развитием нарушений ритма сердца, развитие артериальной гипертензии с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка и легочной гипертензии.

Раскрыта роль нарушений движений фиброзных колец клапанов сердца в формировании глобальной диастолической дисфункции миокарда у пациентов с истинной полицитемией, а также влияние симпатикотонии, артериальной гипертензии, эритроцитоза на развитие структурно-функциональных изменений миокарда, формирование нарушений ритма сердца. Показана необходимость проведения комплексного обследования всех пациентов, страдающих полицитемией, включающего суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, исследование variability ритма сердца, продолжительности интервала QT, поздних потенциалов желудочков, эхокардиографическое исследование с определением показателей диастолической функции миокарда, тканевой доплерографией фиброзных колец клапанов сердца, исследование глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка.

Разработаны критерии прогнозирования нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка и программа для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у больных истинной полицитемией (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022617565, 22.04.2022.)

## Методология и методы диссертационного исследования

Проведенное нами исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов обследованных пациентов. В работе были проведены: сбор анамнеза, оценка клинической картины пациентов с истинной полицитемией и инструментальные исследования. Использованы следующие функциональные методики: суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (СМАД) [47] на аппарате «Кардиотехника-04-3PM» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия) в течение 23,0 [22,1; 23,9] часов с определением поздних потенциалов желудочков по методике M. Simson с применением трех ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40-250 Гц; средний уровень шума 0,3-0,8 мкВ) [143]; вариабельности ритма сердца, определением продолжительности скорректированного интервала QT.

Выполнялось эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов [3, 4], оценка деформации миокарда ЛЖ методом global longitudinal strain (GLS), circumferential strain с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Philips» датчиками X5-1, L12-3, C5-1 по общепринятой методике. Исследования выполняли согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [126].

Использованная методология позволила установить особенности структурно-функциональных нарушений сердца у пациентов с истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания, а также разработать диагностические и прогностические критерии развития нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у данной категории больных, что может позволить в дальнейшем разработать новые

патогенетически обоснованные подходы в терапии и профилактике поражения сердца.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных истинной полицитемией развиваются суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия; нарушения электрофизиологических параметров сердца, выраженность которых нарастает по мере увеличения стадии истинной полицитемии.
2. При истинной полицитемии происходят процессы ремоделирования миокарда с увеличением размеров левых и правых отделов сердца, формированием глобальной диастолической дисфункции желудочков, развитием гипертрофии левого желудочка, а также снижением параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка.
3. Некоторые изученные лабораторно-инструментальные показатели являются независимыми факторами риска развития нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 63 человека, контрольная группа – 52 человека. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Результаты исследования были представлены на IX, Съезде терапевтов Забайкальского края в 2021 году (г. Чита), 23-м Конгрессе РОХМиНЭ, Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология», VIII-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России в 2022 году (г. Саранск), X-м Съезде терапевтов Забайкальского края в 2022 году (г. Чита), XI-м Съезде терапевтов Забайкальского края в 2023 году (г. Чита).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по терапевтическим наукам ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России 17 июня 2022 г.

Результаты настоящих исследований внедрены в работу гематологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, ГУЗ «Читинская центральная районная больница» (поликлинического отделения) г. Читы и отделения химиотерапии и гемобластозов ГУЗ Забайкальского краевого онкологического диспансера г. Читы. Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО ЧГМА. По теме диссертации получено Свидетельство регистрации на Программу ЭВМ № 2022617565 от 22.04.2022 г. «Программа для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья – в журнале из международной библиографической базы данных SCOPUS; 1 Программа ЭВМ «Программа для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией» (Свидетельство регистрации № 2022617565 от 22.04.2022г.).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и указателя литературы; иллюстрирована 32 таблицами и 9 рисунками. Указатель литературы включает 102 отечественных и 51 зарубежный источник.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Истинная полицитемия: определение, этиология, распространенность, клиника, классификация**

Истинная полицитемия (син.: истинная эритремия, красная эритремия, болезнь Вакеза и др.) – социально-значимое заболевание крови, хронический гемобластоз, в основе которого лежит неограниченная пролиферация всех ростков кроветворения: эритроцитарного (преимущественно), гранулоцитарного и мегакариоцитарного. Это заболевание относится к одной из форм лейкемии [85, 109]. В нашей стране показатель заболеваемости составляет 0,6-1,7 на 100000 населения в год [40]. По данным зарубежных регистров ежегодно выявляют 0,4-2,8 новых случаев истинной полицитемии на 100000 населения [59]. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в г. Санкт-Петербург первичная заболеваемость ИП составляет 0,5-1,15 (среднее 0,83) случая на 100000 населения [1]. Чаще всего дебют заболевания встречается у мужчин, возраст которых варьирует от 50 до 60 лет. Эта прослойка населения наиболее продуктивна, трудоспособна и значима для общества. Ранее медиана возраста в дебюте заболевания была 60-70 лет, т.е. можно говорить о том, что данная патология «помолодела». Вероятно, сказалась возможность выявлять заболевание в более молодом возрасте на фоне открытия участия в патогенезе ИП мутации гена JAK2, что улучшило качество диагностики. Соотношение заболеваемости ИП мужчин и женщин сохраняется на уровне 1,5-2,0 : 1. У молодых пациентов заболевание протекает тяжелее [58].

В основе этого хронического миелопролиферативного заболевания лежит соматическая мутация в гене янускиназы (JAK2) рецепторов



цитокинов, что проявляется пролиферацией миелоидного ростка кроветворения.

Впервые ИП была описана как самостоятельное заболевание Louis Henri Vaquez в 1892 г., который, занимаясь изучением кардиологических болезней, описал пациентов с цианозом на фоне постоянного эритроцитоза [152]. В 1903 г. William Osler высказал предположение, что причиной заболевания у группы описанных им больных является повышенная активность работы костного мозга [134]. Только в 1951 г. William Dameshek выделил группу миелопролиферативных заболеваний со сходным патогенезом, включающую истинную полицитемию, и охарактеризовал классическое течение данного заболевания с исходом в миелофиброз [109]. В 1967 г. была создана Исследовательская группа по истинной полицитемии (PVSG), являющаяся международным методическим центром по разработке критериев диагноза и систематизации результатов лечения [153]. Многолетние накопленные данные позволили позднее уточнить критерии диагноза ИП экспертной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 и 2008 годах [148]. В 2005 г. была установлена роль мутации *JAK2V617F* в патогенезе миелопролиферативных новообразований [105], это, в свою очередь, способствовало раскрытию механизмов развития заболевания и созданию препаратов направленного (таргетного) действия, уже доказавших свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях [141].

Патогенетически ИП представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках с последующей соматической мутацией в гене янускиназы рецепторов цитокинов [89]. Повышенная пролиферация миелоидных ростков кроветворения, в большей степени эритроцитарного, постепенно приводит к развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения (спленомегалии), риску развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболий.

Длительная пролиферация патологических гемопоэтических клеток сопровождается фиброзом и замещением деятельного костного мозга волокнами коллагена – развитием вторичного постполицитемического миелофиброза. У части больных накопление повреждений в геноме и дальнейшее прогрессирование болезни завершается фазой бластной трансформации [89].

Определяющим фактором при ИП является выявление точечной мутации в гене янускиназы рецептора эритропоэтина *JAK2V617F* в виде замены гуанина на тимин, в результате чего происходит трансформация фенилаланина на валин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы белка *JAK2* [105], либо других сходных генетических нарушений в JAK-STAT сигнальном пути (12 экзоне гена *JAK2*, гене *LNK*, генах *SOC* и пр.) [104, 125, 129].

В среднем продолжительность жизни после установления диагноза ИП составляет около 20 лет, не вызывая значительного ее сокращения у большинства больных [129], т.е. имеется тенденция к доброкачественному течению заболевания. Больные ИП могут сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность в течение многих лет [40]. Однако если же заболевание начинается в более молодом возрасте, то повышается вероятность исхода в трансформацию в миелофиброз (у 0,5% больных в год) или бластную трансформацию (у 0,34-1,1% больных в год), либо имеет место сокращение продолжительности жизни из-за сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда, аритмий, тромботических и тромбоэмболических осложнений – у 1,8-10,9% больных в год) [129]. Тромбозы и тромбоэмболии являются основными причинами инвалидизации и преждевременной смерти у данной категории больных.

В результате избыточной пролиферации миелоидных клеток происходит увеличение количества эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина периферической крови, нарушения

структуры и функции тромбоцитов, активация лейкоцитов, что ведет к сгущению крови и повышает риск тромбозов и кровотечений [89].

Клинические проявления в начале заболевания могут отсутствовать, и первые подозрения на диагноз ИП могут возникнуть при обнаружении изменений в развернутом анализе крови при прохождении медосмотра или во время обследования по другому заболеванию. Позднее появляется плеторический синдром – красно-вишневый цвет кожи лица и открытых участков кожи. Такой оттенок кожи обусловлен переполнением кровью поверхностных сосудов, замедлением кровотока, переходом гемоглобина в восстановленную форму. Язык и губы синюшные, глаза гиперемированы. За счет нарушений микроциркуляции в церебральных сосудах больные испытывают головные боли, головокружения, слабость, шум в ушах, приливы крови к голове, усиливающиеся в жару и при обезвоживании [89, 142, 145]. Развивается или усугубляется имеющаяся артериальная гипертензия. У большинства больных отмечается кожный зуд, вероятно, обусловленный высвобождением гистамина, серотонина и простагландинов [142]. Появляются эритромелалгии – жгучие боли в кончиках пальцев рук и ног, вызванные микротромбозом капилляров. Почти у пятой части пациентов наблюдаются упорные боли в суставах, также обусловленные нарушениями микроциркуляции за счет вязкой крови и вторичной подагрой [89]. Могут развиваться постоянные боли в нижних конечностях на фоне сосудистой недостаточности. Кроме того, частым симптомом является наличие спленомегалии и гепатомегалии: сначала они увеличиваются за счет избыточного кровенаполнения, затем спленомегалия начинает преобладать над гепатомегалией, в селезенке при этом происходит миелоидная метаплазия. У 10-15% больных ИП на фоне гипоксии и микротромбообразования развиваются язвенные процессы желудочно-кишечного тракта. Грозным осложнением болезни служат тромбозы крупных сосудов, являющиеся ведущими причинами инвалидизации и летальных исходов. Они по уменьшению частоты возникновения распределяются

следующим образом: наиболее часто происходят нарушения в цереброваскулярном бассейне (инсульты и транзиторные ишемические атаки), затем инфаркты миокарда и окклюзии периферических артерий [35, 40, 44, 63, 82, 99, 135]. Большинство венозных тромбозов при ИП происходит в системах вен нижних конечностей или легких.

По классификации выделяют 4 стадии ИП [1, 59]:

I стадия – начальная. Происходит гиперплазия костного мозга без наличия любых признаков фиброза, в периферической крови наблюдается преимущественно повышение массы циркулирующих эритроцитов. Клинические проявления – плетора, акроцианоз, эритромелалгии, зуд кожи.

II А стадия – эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки. В периферической крови имеется эритроцитоз, нейтрофилез, иногда со сдвигом лейкоформулы до единичных миелоцитов, базофилия, тромбоцитоз. В костном мозге тотальная гиперплазия всех трех миелоидных ростков с выраженным мегакариоцитозом, возможно наличие начального ретикулинового фиброза. В этой стадии отсутствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения, а гепатоспленомегалия обусловлена секвестрацией избыточной клеточной массы. Высокий риск тромботических осложнений.

II Б стадия – эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки. В селезенке появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения. В лейкоцитарной формуле увеличивается сдвиг в лево и нарастает доля незрелых клеток гранулоцитарного ряда. В костном мозге нарастает фиброз до выраженного ретикулинового и очагов коллагенового фиброза.

III стадия – постполицитемического миелофиброза (анемическая). В костном мозге нарастает коллагеновый фиброз с развитием остеосклероза. Депрессия миелопоэза приводит к прогрессирующему снижению гемоглобина, лейкопении, тромбоцитопении. В клинической картине

доминируют анемический, геморрагический синдромы, присоединяются инфекционные осложнения, симптомы опухолевой интоксикации.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов – ингибиторов янускиназ, обладающих патогенетическим действием, показавшим хорошую эффективность и безопасность в клинических исследованиях [141]. Целью современной терапии ИП в настоящее время является профилактика сосудистых катастроф, сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов с улучшением качества жизни больных.

## **1.2. Сердечно-сосудистые осложнения у больных истинной полицитемией. Электрическая нестабильность миокарда, нарушения ритма сердца, показатели вариабельности ритма сердца при истинной полицитемии**

В настоящее время не прекращается интерес ученых к изучению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с истинной полицитемией [17, 33, 35, 40, 44, 71, 79]. Сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, ТЭЛА), жизнеугрожающие аритмии, симптомы сердечной недостаточности нередко выходят на первый план в клинической картине заболевания ИП, способствуют инвалидизации и смертности у данной категории больных. Это диктует необходимость ранней диагностики поражения сердца у больных ИП, в том числе, артериальной гипертензии, гипертрофии ЛЖ, нарушений функций сокращения и расслабления миокарда, нарушений ритма сердца.

Как более ста лет назад болезнь впервые была открыта при изучении болезней сердца, так и на сегодняшний день больные с ИП, как правило, сначала становятся пациентами кардиологов и терапевтов, обращаясь за помощью с АГ, сосудистыми катастрофами, либо хирургов – с тромбозами

сосудов нижних конечностей, и только позднее проходят обследование у гематолога для верификации диагноза, уточнения стадии болезни и решения вопроса о тактике лечения.

У больных ИП увеличение массы циркулирующих эритроцитов и гематокрита приводит к изменению реологических свойств крови, а именно, к повышению вязкости крови, замедлению тока крови, стазам крови на уровне микроциркуляторного русла, повышению общего периферического сосудистого сопротивления. Нередко первыми проявлениями самого заболевания являются сосудистые осложнения: артериальные и венозные тромбозы, эритромелалгии, некрозы пальцев нижней конечности, кровотечения после экстракции зуба или носовые кровотечения [44, 45]. Так, при изучении процессов микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с ИП в сочетании с АГ показатель средней перфузии оказался достоверно ниже на 22% по сравнению с контрольной группой, коэффициент вариации (Kv), отражающий состояние микроциркуляции, был выше на 52%, кроме того, был увеличен резерв кровотока по сравнению с контролем и пациентами АГ без ИП. Нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной регуляцией микрососудов, также превышали группу контроля. Показатель шунтирования у пациентов с ИП в сочетании с АГ оказался повышен за счет увеличения амплитуды нейрогенных колебаний и уменьшения амплитуды миогенных колебаний по сравнению с группой контроля. Выявленные особенности нарушений микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствуют об увеличении риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИП [44].

Общая частота тромбозов при постановке диагноза ИП составляет около 28,6% (95% ДИ, 22,0–36,3%) [77]. Тромбозы могут быть как артериальными (у 16,2% больных; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт селезенки, тромбозы периферических

артерий), так и венозными (у 6,2% больных; тромбозы глубоких вен конечностей, селезеночной вены, ТЭЛА, тромбоз венозных синусов головного мозга) и чаще встречаются у пациентов с впервые диагностированной ИП. Особенностью клинических проявлений тромботических осложнений при ИП является более высокая частота артериальных и нетипичная локализация венозных тромбозов – в бассейне портальной и селезеночной вены [77, 120, 121].

Более четверти пациентов с ИП имеют явные клинические и электрокардиографические проявления сердечно-сосудистых нарушений, и, вероятно, гораздо больше больных – латентные, выявляемые лишь с помощью инструментальных функциональных методов осложнения.

Рассматривая совокупность клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, нарушений ее лабораторных и инструментальных параметров, можно говорить о формировании при истинной полицитемии, так называемой вторичной метаболической (эритремической) кардиомиопатии, занимающей значительную долю в клинической картине заболевания, ухудшающей качество жизни таких пациентов, влияющей на снижение их трудоспособности и неблагоприятно влияющей на прогноз жизни. По морфологическим данным, у 30-50% пациентов, умерших от ИП, находят эритроцитарную инфильтрацию миокарда, свойственную для эритремии [28]. Это поражение, как правило, формируется в промежутки обострения заболевания с нарастанием количества периферических эритроцитов и тем сильнее сформировано, чем больше продолжительность заболевания. Наряду с этим обнаруживаются кровоизлияния в ткань миокарда, анемия, гипоксия, кардиосклероз, перикардит, эритроцитарная инфильтрация перикарда, стенок предсердий, иногда с разрывом, гипертрофия левого желудочка, дистрофические изменения ткани сердца с очажками некроза, формирование микроаневризм и запустевание части капилляров. Повышение в миокарде коллагена и фиброзной ткани, развитие апоптоза кардиомиоцитов, формирование

фиброзно-некротических очагов могут приводить к изменению электрических свойств миокарда у больных с ИП и служить аритмогенным субстратом [28].

Анатомические изменения левого желудочка при эритремии с АГ сопровождаются не только лишь нарастанием массы миокарда, но и в большом проценте случаев изменением его геометрии. Подобным образом, электрофизиологические изменения не являются однородными на всем протяжении гипертрофированного миокарда, а разнообразны как в продольном, так и в поперечном направлениях. Были обнаружены отличия в амплитуде и длительности потенциала действия (ПД) в различных слоях миокарда, если в норме длительность ПД в эпикарде менее, нежели в эндокарде, то при ГЛЖ продолжительность и амплитуда ПД гипертрофированного кардиомиоцита, выделенного из субэпикардального слоя, близится к субэндокардиальному. Меняется проницаемость мембран для ионов кальция и содержание его в кардиомиоцитах, с уменьшением в эндокарде и повышением в эпикарде, что приводит как к изменению процессов реполяризации, так и к появлению внезапной электрической активности – кальций зависимым постдеполяризациям [130].

Кроме повышения мышечной массы в аритмогенезе при ИП принимает участие и кардиосклероз. В миокарде прослеживается повышение содержания коллагена и фиброзной ткани. Подобные факторы, как ангиотензин II, эндотелин-1, альдостерон и инсулин обладают эффектом пролиферации фибробластов. В декомпенсированной стадии ГЛЖ прослеживается гибель кардиомиоцитов (апоптоз). Крупные рубцовые источники могут быть и итогом слияния располагающихся рядом фокусов склероза сердечной мышцы. Перемена архитектоники миокарда из-за фиброза приводит к изменению электрических свойств отдельных областей, формированию преграды для стандартного проведения возбуждения и развитию условий для возникновения нарушений ритма сердца по механизму re-entry [10]. Причем не обязательно наличие продолжительного пути



вращения импульса - достаточно присутствия незначительного диаметра ткани, изменившего собственные электрофизиологические свойства вследствие ишемии, либо гетерогенности его структуры из-за фиброзно-некротических изменений. При проведении программированного электрофизиологического изучения в эксперименте на животных с искусственной гипертрофией миокарда установлено появление в миокарде участков с замедленным проведением возбуждения и снижение порога индукции фибрилляции желудочков [5, 145].

Локальная ишемия либо дискинезия миокарда при ИП также может индуцировать электрическую не гомогенность волокон. Условием, более часто предрасполагающим к появлению аритмии по типу вторичного входа, считается разница длительности рефрактерных периодов в разных отделах либо клетках миокарда [5].

Перегрузка кардиомиоцитов кальцием в условиях увеличения симпатических воздействий, а кроме того, с учетом возможности ангиотензина II затрагивать локальный синтез норадреналина, может приводить как к формированию аритмий по типу пост деполяризации, так и за счет ремоделирования миокарда, изменения его архитектоники, к пространственной дисперсии реполяризации и формированию аритмий по типу re-entry [130].

Актуальным остается вопрос изучения нарушений ритма сердца и variability ритма сердца у пациентов ИП. В настоящее время с целью выявления нарушений ритма и проводимости, в т.ч. и транзиторного характера, при различной патологии используется метод мониторинга ЭКГ по Холтеру. Кроме того, высокоинформативным методом прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий на сегодняшний день считается ЭКГ высокого разрешения. Это современная не инвазивная методика ЭКГ с возможностью регистрации и анализа variability ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT, отражающих электрическую нестабильность миокарда и

дисбаланс вегетативной регуляции. По современным представлениям, эти показатели позволяют достаточно точно оценить прогноз риска развития потенциально опасных аритмий и развитие внезапной сердечной смерти [9].

В доступной литературе работы по изучению нарушений ритма сердца у пациентов ИП немногочисленны. Имеются данные о том, что ЭКГ признаки при полицитемии неспецифичны: синусовая тахикардия, экстрасистолия различного происхождения (суправентрикулярная и желудочковая), нарушения конечной части желудочкового комплекса – неспецифическое смещение сегмента ST и зубца T [41]. Практически не изученными остаются вопросы variability ритма сердца при эритремии, продолжительности и дисперсии интервала QT.

К популярным маркерам электрической нестабильности миокарда причисляют интервал QT, а также его дисперсию [107]. Интервал QT отображает период электрической активности желудочков и заключается из фаз деполяризации и реполяризации. Дисперсия интервала QT, разбрасывание измерений интервала QT в 12 отведениях, отображает электрическую разнородность процесса реполяризации миокарда при отсутствии перемен продолжительности комплекса QRS [150]. Увеличение региональной гетерогенности реполяризации желудочков считается маркером аритмогенного субстрата и основным условием в формировании жизнеугрожающих аритмий [150].

Вариабельность сердечного ритма - это изменения сердечного цикла от сокращения к сокращению, который отражает баланс между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердце [31]. Этот параметр является одним из проявлений адаптации сердечно-сосудистой системы к конкретным условиям функционирования организма. Исследование ВСР является простым, не инвазивным, чувствительным и специфичным методом диагностики дисфункции миокарда и оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, который позволяет выделить группу больных с высоким риском возникновения внезапной сердечной смерти, а также прогнозировать

развитие заболеваний [31]. Считается, что лишь комплексное использование данных методов повышает прогностическую ценность получаемых результатов.

Для оценки ВРС используют суточное мониторирование ЭКГ, где используется генеральная (24 часа) выборка RR-интервалов и кратковременная выборка RR-интервалов при снятии ЭКГ в течении 5 минут (short term) с использованием программного модуля «Поли-Спектр-Ритм», включающего возможность проведения активной ортостатической пробы (ОСП) [31]. На основе полученных данных проводится временной анализ по уровню SDNN, SDANN и спектральный анализ, где оценивается общая мощность спектра (TP - total power); мощность волн очень низкой (VLF -very low frequency), низкой (LF-low frequency) и высокой (HF high frequency) частот, измеренные в абсолютных единицах мощности - миллисекундах, возведенных в квадрат ( $mc^2$ ), в относительных единицах мощности - нормализованных единицах (LFnu и HFnu) и в процентах. Вычисляется коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) [31].

Необходимо отметить, что несмотря на достаточно большое количество работ в отечественной и зарубежной литературе, клиническая интерпретация изменений ВРС, особенно по данным ХМ затруднена. Эксперты American College Cardiology и American Heart Association рекомендуют использовать спектральный анализ только для оценки 5 минутных периодов записи, а не результатов ХМ. С этим мнением согласны и многие другие специалисты, занимающиеся разработкой методов клинического анализа результатов ВРС и ХМ. Пока при ИП и других патологических состояниях оценка ВРС не находит широкого применения на практике.

В исследовании М.А. Могуровой (2018) было показано увеличение частоты встречаемости поздних потенциалов желудочков (ППЖ) у пациентов с истинной полицитемией ИБ стадии в 4 раза, по сравнению с контролем, при этом наличие ППЖ было выявлено у 75% больных ИП и у

16,7% здоровых лиц, что может быть фактором риска внезапной сердечной смерти у данной категории больных [52]. Показатель TotQRSF в зоне ППЖ в 45 раз чаще встречался у больных эритремией, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У пациентов с эритремией имелась тенденция к увеличению частоты встречаемости значения RMS 40 в зоне ППЖ в 20 раз ( $p < 0,1$ ), показатель LAS 40 в зоне ППЖ регистрировался в 10 раз чаще, чем у здоровых ( $p < 0,05$ ) [52]. Работ, в которых бы было представлено изучение нарушений ритма сердца у пациентов с истинной полицитемией в комплексе с исследованием электрофизиологических параметров сердца, в доступной литературе нам не встретилось. В этой связи становится актуальным проведение исследования по изучению характера нарушений ритма сердца, частоты опасных желудочковых аритмий, маркеров электрической нестабильности миокарда у больных истинной полицитемией.

### **1.3. Артериальная гипертензия и особенности параметров суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией**

Артериальная гипертензия на сегодняшний день остается одним из важнейших заболеваний для системы здравоохранения в связи с высоким риском развития опасных сосудистых катастроф со стороны сердца, головного мозга, что сопровождается значительной смертностью населения нашей страны. Для диагностики артериальной гипертензии в настоящее время применяют суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Этот метод широко зарекомендовал себя в клинической практике и научных исследованиях. Имеется большое количество публикаций, отражающих роль и возможности данного метода в диагностике артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний [19, 32, 67, 151]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2018) для взрослой популяции критериями нормального давления являются цифры менее 120/129 и 80/84 мм. рт. ст., высокого нормального давления 130/139 и

85-89 мм. рт. ст., диагноз АГ ставится при давлении 140 и 90 мм. рт. ст. [103, 112].

Артериальная гипертензия – это синдром повышения артериального давления при эссенциальной гипертензии и симптоматических артериальных гипертониях. Во всем мире АГ остается наиболее значимой медико-социальной проблемой из-за большой распространенности среди лиц молодого трудоспособного возраста [42]. Также во многих исследованиях выявлена роль повышенного артериального давления, как важнейшего фактора риска развития фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт.

В исследованиях показано, что развитие АГ у пациентов с истинной полицитемией является одним из наиболее частых осложнений, которое стоит на первом месте среди всех сердечно-сосудистых осложнений при данной патологии [6, 19]. Так, частота гипертонической болезни у больных ИП достигает 20%, в то время как симптоматической АГ – 16,7% [71]. По данным И.Л. Давыдкина и соавт. (2016) АГ встречается у 60-80% больных ИП и возникает на любом этапе заболевания, даже во время клинико-гематологической ремиссии [86]. В исследовании Г.В. Зыриной (2021) артериальная гипертензия (преимущественно 2 степени) была выявлена у 54,5% больных истинной полицитемией II А стадии, при этом эссенциальная АГ установлена у 25,8% больных, систолическое АД положительно коррелировало с уровнем гематокрита и эритроцитов, отчетливо снижалось на фоне проведения кровопусканий, а также под действием гипотензивной терапии [34].

При сопутствующей АГ у пациентов с ИП уменьшается степень эндотелий зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией, т.е. страдает вазорегулирующая функция эндотелия, особенно при стаже заболевания свыше 10 лет, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [57]. Кроме того, развивается спастический тип нарушения микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии, и

увеличивается уровень эндотелина-1 [44, 45]. Разработана программа ЭВМ для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИП на основе метода лазерной доплеровской флоуметрии [70].

Показано развитие гипертрофии ЛЖ у пациентов с ИП в сочетании с АГ, а именно ее концентрического типа, а также преобладание гипокинетического типа гемодинамики [32]. Ухудшение диастолической функции левого желудочка при ИП с АГ зависит от увеличения массы миокарда ЛЖ, повышения уровня гемоглобина у больных. Сочетание АГ и ИП повышает опасность тромбгеморрагических осложнений, обусловленных достоверным повышением количества тромбоцитов, эритроцитов и нарушением их функций. У данной категории больных имеется сниженная резистентность эритроцитов, что сопровождается повышением активности симпатoadреналовой системы и гиперадренэргическим вариантом АГ [32].

В доступной литературе имеется немного работ, посвященных изучению АГ при ИП на основании изучения параметров суточного мониторирования АД. Так, в исследованиях показано, что при сочетании ИП с АГ у 51% больных встречается АГ 1 степени, у 43% – АГ 2 степени и у 6,7% – АГ 3 степени [67]. При этом по мере нарастания степени АГ увеличивается индекс времени АГ и уменьшается степень ночного снижения АД, т.е. увеличивается процент нон-дипперов (до 50% больных) и найтпикеров (до 30% больных).

Артериальная гипертензия 2 и 3 степени при ИП характеризуется измененным суточным профилем АД у большинства больных с недостаточным его снижением или даже повышением в ночное время. С увеличением показателей среднесуточного систолического АД достоверно повышаются индекс ММЛЖ и размеры левого предсердия [32].

Механизм развития артериальной гипертензии при истинной полицитемии носит многофакторный характер. Абсолютный эритроцитоз нарушает реологические и свертывающие свойства крови, поскольку

увеличивается объем циркулирующей крови, растет общее и периферическое сопротивление сосудов. Повышение уровня гемоглобина приводит к возрастанию вязкости крови, что обуславливает склонность к сосудистым тромбозам, гипоксическому повреждению тканей, повреждению эндотелия сосудов и повышению кровенаполнения внутренних органов, что способствует развитию симпатотонии и эндотелиальной дисфункции, существенно повышая риск развития артериальной гипертензии. Описанная в литературе эритроцитарная инфильтрация почек [72], также может оказывать влияние на почечные механизмы АГ. Кроме того, обнаруженная высокая концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови тоже способствует процессам гиперкоагуляции крови, нарушениям сосудистого тонуса, являясь пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ, также способствует возникновению рецидивов ИП с более выраженными нарушениями гемостаза, формированию постэритремического миелофиброза, опухолевой прогрессии заболевания [91].

Таким образом, около половины пациентов ИП имеют АГ, имеющую сложный многофакторный патогенез, при этом работ по изучению параметров СМАД у данной категории больных в литературе немного, практически отсутствуют данные по изучению АГ в зависимости от стадии полицитемии. В этой связи становится актуальным изучение параметров СМАД по стадиям ИП, а также с целью определить их чувствительность и специфичность для ранней диагностики поражения сердца у данной категории больных.

#### **1.4. Ремоделирование миокарда и функциональные изменения сердца при истинной полицитемии**

Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных истинной полицитемией диктует необходимость постоянного изучения кардиогемодинамических нарушений и совершенствования функциональных методов исследования ремоделирования миокарда.

В доступной литературе имеются немногочисленные данные по исследованиям, в которых проводилось подробное изучение эхокардиографических показателей у больных ИП. Было установлено, что у пациентов с ИП в сочетании с АГ увеличивается масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с развитием преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка, нарушается диастолическая функция левого желудочка по гипертрофическому типу, при этом патологическая релаксация выявляется у большинства больных вне зависимости от стадии и фазы истинной полицитемии и коррелирует с увеличением ММЛЖ и повышением уровня гемоглобина. Кроме того, у большинства больных ИП с АГ (в 85% случаев) регистрируется гипокинетический тип гемодинамики [32].

В исследовании Е.А. Филатовой и соавт. (2018) было показано увеличение толщины передней стенки правого желудочка (ПЖ) у больных со ПА и ПБ стадиями истинной полицитемии, увеличение конечно-диастолического размера ПЖ у пациентов ПБ стадии, а также достоверное снижение фракции выброса ПЖ при прогрессировании заболевания [97]. Таким образом, диагностировано снижение сократительной функции правого желудочка. Было выявлено увеличение среднего давления в легочной артерии при ПБ стадии, по сравнению с контролем и ПА стадией. Легочная гипертензия зафиксирована у 4 лиц ПБ стадии со значительным эритроцитозом и выраженной гепатоспленомегалией. При изучении левых отделов сердца установлено увеличение толщины задней стенки ЛЖ и



межжелудочковой перегородки с развитием ГЛЖ, увеличением показателей КСР, КДР, КСО, КДО левого желудочка [97].

Известно, что при гипертрофии миокарда прослеживается снижение удельного коронарного кровотока на 37% даже при наличии интактных коронарных артерий, развивается ремоделирование коронарных резистивных сосудов с дальнейшим формированием периваскулярного фиброза в интрамуральных коронарных артериях и артериолах совместно с утолщением их срединного слоя, свойственно формирование относительной недостаточности кровообращения из-за возросшей потребности миокарда в кислороде при увеличившейся его массе, сдавление интрамуральных сосудов, повышение перфузионного давления в сосудах, при чем ухудшение кровообращения больше выражено в субэндокардиальных отделах левого желудочка и носит сегментарный характер, не имея тенденции к увеличению по площади. Плотность сосудов в миокарде на единицу массы существенно уменьшена, в том числе и в случаях, когда увеличение роста капилляров соответствует возросшей массе, а время диффузии кислорода к центру мышечного волокна возрастает [28].

У пациентов с эритремией обнаруживаются локальные извитости, необычное выпрямление, развитие микроаневризм и запустевание части капилляров с утолщением базальной мембраны, пролиферация эндотелия. Нарушение кровоснабжения усугубляют снижение выработки оксида азота, влияние ангиотензина II, катехоламинов, повышение высвобождения эндотелина. Сниженное кровоснабжение миокарда сопровождается уменьшением выработки АТФ и, соответственно, снижением активности АТФаз, нарушением мембранного электрогенеза. Нарушения кровоснабжения миокарда носят негомогенный характер [5, 145].

Интересен для изучения вопрос не только ремоделирования миокарда, но и механизмов развития сердечной недостаточности при истинной полицитемии. На современном этапе, подход к патогенезу сердечно-сосудистых осложнений формируется на основе «сердечно-сосудистого

континуума». Под этим термином, предложенным в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, понимают каскад изменений в сердечно-сосудистой системе, начиная с воздействия различных факторов риска до наступления этапа, после которого прогрессирующее поражение сердца происходит по общим закономерностям, практически не зависящим от этиологического фактора и приводящим к формированию сердечной недостаточности. Основными этапами этого континуума считаются гипертрофия миокарда левого желудочка и ремоделирование сердца. Ремоделирование миокарда включает изменение формы и увеличение объема камер сердца, т.е структурно-геометрическая перестройка сердца как компенсаторная реакция в ответ на действие различных патологических факторов и направленная на поддержание сердечного выброса [106, 110, 131].

Много работ посвящено изучению процессов ремоделирования левого желудочка при различной патологии [13]. A. Canau с соавт. (1992) предложил классификацию геометрических моделей левого желудочка на основании величины ИММЛЖ и значения относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), который рассчитывается как отношение толщины стенок к диаметру полости ЛЖ. Выделяют:

- концентрическую (КГЛЖ), когда ОТС менее 0,45, при наличии увеличенной массы ЛЖ. Полость ЛЖ уменьшается и приобретает форму эллипсоида;
- эксцентрическую (ЭГЛЖ), когда ОТС более 0,45, при наличии увеличенной массы ЛЖ;
- концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР ЛЖ), когда ОТС больше или равно 0,45 при нормальной массе ЛЖ. Установлено, что ЭГЛЖ способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, КГЛЖ ведет к развитию и желудочковых нарушений ритма и ишемии миокарда.

Кроме того, при изучении ИП необходимо уделить внимание подробному изучению диастолической функции сердца, которая, как

патофизиологическое нарушение, может стать основой прогрессирования симптомов сердечной недостаточности при данной патологии.

В исследованиях было показано развитие диастолической дисфункции левого и правого желудочков при ИП [32, 97]. Так, было выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу у больных ИП и увеличение скорости кровотока в позднюю диастолу трикуспидального клапана со снижением отношения указанных скоростей, что свидетельствует о диастолической дисфункции правого желудочка. Аналогично было выявлено изменение показателей, указывающих на диастолическую дисфункцию левого желудочка: увеличение скорости кровотока в позднюю диастолу митрального клапана и уменьшение отношения скоростей кровотока в раннюю и позднюю диастолу. Также было установлено снижение фракции выброса ЛЖ у больных ИП [97].

На сегодняшний день, для диагностики диастолической функции миокарда в соответствии с Рекомендациями Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества ЭхоКГ (2015) рекомендовано включать параметры тканевого доплера и интегрального показателя  $E_m$  к  $A_m$  в обычный алгоритм определения типов нарушения диастолической функции [140]. Термин «тканевой доплер» объединяет целую группу методов, основанных на эффекте Допплера - способности изменять частоту УЗ сигнала, отраженного от движущегося объекта. В обычной ЭхоКГ такими объектами являются форменные элементы крови, которые двигаются с высокой скоростью, но отражают сигнал низкой амплитуды. При ТДК в качестве движущегося объекта выступает миокард, который, наоборот, движется с низкой частотой, но отражает сигналы большей амплитуды. Это позволяет визуально оценивать движение в тех скоростных диапазонах, которые обычно присущи миокарду и другим внутрисердечным структурам [3, 4].

Наиболее доступный для клинической практики считается импульсно-волновой или импульсный тканевой доплер, т.к анализируется движение

участков миокарда без дополнительного программного обеспечения в режиме реального времени. Чаще всего исследуется тканевой доплер фиброзных колец на уровне задней створки митрального клапана (МК), латеральной створки трикуспидального клапана (ТК) и базального сегмента МЖП.

В ходе сердечной деятельности происходит последовательное чередование расслабления и сокращения миокардиальных волокон. При этом происходит изменения толщины стенки и изменения объема полости левого желудочка (ЛЖ), которые возможно измерить с помощью стандартной эхокардиографии. Механика миокарда во время кардиоцикла может быть охарактеризована параметрами скорости (скорости движения участков миокарда в разные фазы сердечного цикла), времени (начало, окончание и продолжительность движения участков миокарда в ходе сердечного цикла), а также величины смещения (амплитуды движения миокарда) [3, 4].

Известно, что снижение соотношения  $E_m$  к  $A_m$  менее 1 происходит раньше, чем при традиционной оценке нарушений диастолической функции и не зависит от ЧСС, уровня САД и ФВ ЛЖ [3, 4]. Показана высокая информативность метода тканевой доплер-эхокардиографии в ранней диагностике диастолической и систолической дисфункции миокарда, диагностике ишемии и жизнеспособности миокарда, ранней диагностике доклинических форм поражения миокарда при различной кардиальной патологии: ИБС, метаболическом синдроме, артериальной гипертензии, дилатационной, рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатиях [8, 18, 53, 56].

Исследования диастолических свойств желудочков сердца с применением тканевой доплерографии фиброзных колец клапанов у больных истинной полицитемией практически не проводились, хотя можно предположить, что изменения сердца на фоне артериальной гипертензии,

нарушений микроциркуляции и эритроцитарной инфильтрации у пациентов с ИП могут приводить к раннему нарушению расслабления миокарда.

В научной литературе практически отсутствуют данные об оценке продольной деформации миокарда левого желудочка при истинной полицитемии.

В 90-х годах прошлого века, в клиническую практику введена тканевая доплерография, позволившая оценивать степень изменения толщины или длины определенного участка миокарда в процентах, известную как деформация или strain (от англ. – напрягать, натягивать) [68, 133]. Производной этой величины является скорость деформации, отражающая скорость укорочения или утолщения волокна в заданный период времени. Однако данный метод имеет и ограничения, к которым относятся следующие: адекватная оценка возможна лишь для волокон, направленных параллельно ультразвуковому лучу, невозможность отслеживания конкретного участка миокарда в связи со сложным физиологическим движением сердца. Особенностью анализа деформации с помощью тканевой доплерографии является то, что она позволяет более точно охарактеризовать деформацию миокарда в продольном направлении.

Стрейн – это изменение геометрии миокарда, оцениваемое в разных направлениях. В стрейне выделяют деформацию (изменение исходной геометрии) и перформацию (восстановление исходной геометрии). Стрейн миокарда исследуют в продольном, радиальном и циркулярном направлениях. Для получения адекватных результатов при проведении данного исследования необходимо наличие следующих условий: обучение специалиста, непосредственно проводящего измерения, правильное выведение осей сердца, по которым производится измерение, отсутствие у больного во время исследования выраженной тахикардии, оптимизация визуализации изображения. Измерение глобального продольного стрейна (GLS), в эхокардиографии является более эффективной методикой отслеживания самых незначительных изменений со стороны функции левого

желудочка и прогнозирования осложнений, по сравнению с традиционным измерением фракции выброса.

На заре XXI века была представлена новая методика «speckle-tracking», которая позволяет оценивать деформацию и ее скорость, что позволило преодолеть вышеописанные ограничения [27, 30, 65, 80, 98]. Speckle-tracking эхокардиография – количественная ультразвуковая методика точной оценки функции миокарда путем анализа движения, так называемых «спеклов», которые определяются в виде пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда, с последующей автоматической обработкой специальным программным обеспечением. Методика имеет ряд преимуществ, поскольку не зависит от угла сканирования ультразвукового луча, не требует высокой частоты смены кадров, увеличивая пространственное разрешение и более доступна по сравнению с позитронно-эмиссионной томографией и магнитно-резонансной томографией, которые признаны «золотым стандартом» в оценке деформации миокарда. При этом «speckle-tracking» показывает схожие результаты. Среди плюсов стоит так же отметить низкую внутри- и межисследовательскую вариабельность и меньшее количество времени для обработки и анализа, что имеет решающее значение при urgentных состояниях [16, 50, 100].

Существуют четыре варианта интерпретации показателей стрейна миокардиального сегмента: удовлетворительный стрейн (высокий стрейн), сниженный, отсутствие стрейна (нулевой стрейн), парадоксальный. Если какие-то сегменты миокарда имеют сниженный, нулевой и/или парадоксальный стрейн, но остальные – удовлетворительный или повышенный, то глобальная фракция выброса может быть компенсирована за счет гиперфункции отдельных сегментов и иметь нормальное значение, не смотря на уже текущий процесс механической дисфункции в миокарде [50, 100]. При снижении стрейна, повышении скорости стрейна, увеличении ротации миокарда и/или скручивания миокарда, которые зависят от

жесткости миокарда и распространенности фиброзного процесса в кардиомиоцитах (разнонаправленной ротации базальных и верхушечных сегментов левого желудочка), приводит к тому, что показатель фракции выброса желудочка сердца остается нормальным. Стрейн на прямую и высокочувствительно зависит от потребления миокардом кислорода: чем больше миокард потребляет кислорода, тем больше показатели стрейна. Снижение при недостаточном потреблении/поступлении кислорода в миокард – такой процесс протекает при ишемических изменениях в миокарде, которые лежат в основе систолической миокардиальной дисфункции. Нижняя граница нормы глобального продольного стрейна левого желудочка ультразвуковых сканеров фирмы «Phillips»  $-18,9 \pm 2,5\%$ . Нижние границы нормативов глобальной циркулярной деформации составляют  $-15,4\%$ . Раскручивание и продольная скорость деформации являются более чувствительными показателями для диагностики дисфункции миокарда на фоне гипертрофии, чем фракция выброса ЛЖ, и их нарушение может предшествовать снижению фракции выброса ЛЖ [50, 100].

Методика определения глобальной деформации миокарда ЛЖ методом отслеживания частиц (speckle tracking) позволяет обнаруживать субклиническую дисфункцию ЛЖ и может быть полезна для раннего выявления систолической дисфункции сердца при различной кардиоваскулярной патологии: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, для определения кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, и для наблюдения за пациентами в динамике [11, 30, 39, 78]. Исследований по определению глобальной деформации миокарда у пациентов с ИП в доступной литературе нам не встретилось, хотя, вероятно, можно было бы обнаружить определенные изменения параметров с помощью этой методики, особенно при формировании вторичной кардиомиопатии у больных истинной полицитемией.

Таким образом, кардиоваскулярные нарушения при истинной полицитемии являются предметом пристального изучения в последние годы. Однако, несмотря на большое количество исследований, остаются недостаточно изученными нарушения ритма и электрофизиологические параметры сердца, структурно-функциональные изменения правых и левых камер сердца, диастолические свойства желудочков с применением тканевой доплерографии фиброзных колец клапанов, параметры глобальной деформации левого желудочка у данной категории больных. В связи с этим становится актуальным проведение комплексного исследования, посвященного изучению параметров эхокардиографии, глобальной и региональной диастолической функции желудочков сердца, а также исследованию деформации миокарда левого желудочка у больных истинной полицитемией с целью ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и поиска возможных путей их коррекции.



## **ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Дизайн исследования**

Объектом исследования явились пациенты с диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии, находившиеся на лечении в ГУЗ «Читинская центральная районная больница» г. Читы, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы в 2018-2020 годах. Исследование одномоментное, открытое контролируемое, проводилось с учетом Хельсинской декларации; Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996); Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 92 от 29.10.2018 г.). Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследований.

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду того, что болезнь Вакеза является достаточно редкой патологией (первичная заболеваемость в среднем менее 1 случая на 100 тыс. населения в год), в исследование включали пациентов, отвечающих критериям включения, и не включали больных с критериями исключения. Для решения поставленных задач изначально в исследовании приняли участие 89 пациентов с истинной полицитемией и 52 добровольца группы контроля. Подвергнув пациентов критериям исключения, в исследовании в дальнейшем приняли участие 63 пациента (27 мужчин и 36 женщин). Обследуемым проводились нагрузочные тесты: тредмил-тест (у 100%), стрессэхокардиография (у 30%), у части пациентов проводилась коронароангиография (13 человек). При наличии патологии при проведении указанных тестов (верификации диагноза ИБС) больные исключались из исследования.

Диагноз ИП был установлен в соответствии с клиническими рекомендациям по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А), а также молекулярно-генетического исследования периферической крови (мутация гена тирозинкиназы JAK2 с заменой валина фенилаланином в 617 позиции). Всем пациентам диагноз ИП по данным амбулаторных карт был установлен, начиная с I стадии болезни. Контрольную группу составили 52 добровольца.

***Критерии включения в исследование:***

- Пациенты (мужчины и женщины) с установленным диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии (мутация гена тирозинкиназы JAK2 с заменой валина фенилаланином в 617 позиции).

***Критерии исключения из исследования:***

- вторичные полицитемии;
- истинная полицитемия III стадии (анемическая; лечение цитостатиками);
- заболевания сердечно-сосудистой системы ишемического и не ишемического генеза (миокардиты, пороки сердца, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация коронарных артерий, фибрилляция предсердий);
- дебют артериальной гипертензии до начала заболевания ИП;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- ряд соматических (заболевания печени) и эндокринных (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет) заболеваний в стадии декомпенсации;

- хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью;
- хроническая почечная недостаточность;
- хроническая печеночная недостаточность;
- воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения);
- ранняя и хирургическая менопауза;
- другие онкологические заболевания;
- ожирение при ИМТ более 40,0;
- хронический алкоголизм.

**Критерии исключения из контрольной группы:** те же, что и для основной группы и артериальная гипертензия любого генеза.

## **2.2. Клиническая характеристика собственного материала**

Было обследовано 63 пациента с ИП, отвечающих критериям отбора, которые подверглись дальнейшему углубленному изучению. В зависимости от стадии ИП все пациенты были разделены на 3 группы (рис. 1). Первую группу составили 27 пациентов с I-й стадией ИП (начальная) (медиана возраста 61,0 [57,9; 62,6] года), вторую группу – 23 пациента со IIА стадией ИП (эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки) (медиана возраста 65,0 [63,6; 65,4] лет), третью группу составили 13 больных со IIБ стадией ИП (эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки) (медиана возраста 67,5 [58,0; 70,5] года). Контрольная группа была представлена 52 добровольцами, сопоставимыми по полу и возрасту (медиана возраста 63,5 [58,1; 63,8] года).

## Пациенты с ИП

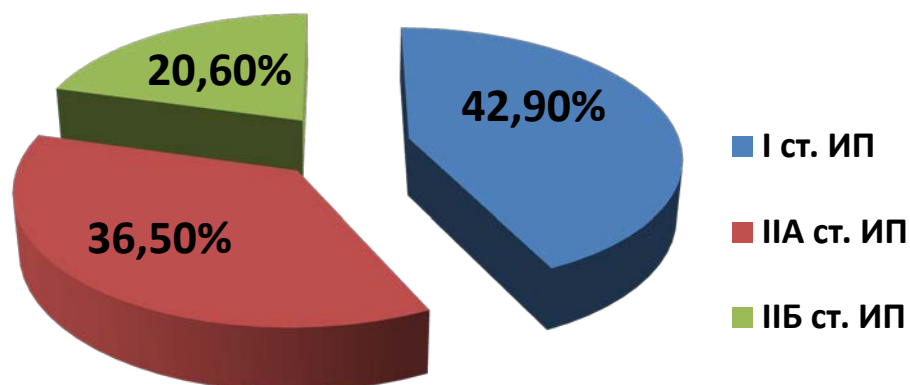


Рис. 1 - Распределение пациентов по стадиям истинной полицитемии.

Также были проанализированы пациенты ИП в зависимости от пола и возраста, распределение представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных с истинной полицитемией по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Количество	%	Количество	%
50-60	10	37	6	16,7
60-70	17	63	30	83,3
Всего	27	100	36	100

Как видно из таблицы 1, большинство больных ИП, и мужчины и женщины (около 75%) были в возрастной группе от 60 до 70 лет.

Были изучены антропометрические показатели и гематологические параметры у больных ИП в зависимости от стадии заболевания. Краткая характеристика групп больных представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика групп пациентов с истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	
Возраст, г	61,0 [57,9;62,6]	65,0 [63,6;65,4]	67,5 [58,0;70,5]	63,5 [58,1;63,8]	H=44,8, P=0,065
Рост, см	166,0 [164,2; 167,3]	169,0 [166,2; 169,5]	171,0 [166,5; 175,4]	166,0 [162,4; 168,3]	H=5,5, P=0,13
Вес, кг	75,0 [71,7;75,7]	77,0 [74,3;80,0]	80,0 [75,0;81,1]	77,0 [74,1;83,8]	H=4,6, P=0,2
ИМТ	30,7 [29,8; 31,1]	29,4 [26,3; 30,3]	30,9 [28,3; 31,2]	30,4 [27,7; 30,6]	H=12,2, P=0,077
Гемоглобин, г/л	173,0[167,3; 175,5] P <sub>0-1</sub> =0,001	174,0[170,6; 178,2] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,061	178,0[172,3; 187,1] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,123 P <sub>2-3</sub> =0,074	136,5 [127,8; 145,8]	<b>H=80,9, P=0,0001</b>
Гематокрит, %	49,5 [50,0; 50,9] P <sub>0-1</sub> =0,001	51,9 [52,0; 52,9] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,067	54,8 [52,9; 54,3] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,022 P <sub>2-3</sub> =0,006	39,0 [36,8; 40,6]	H=5,5, P=0,013
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	5,6 [5,6;5,8] P <sub>0-1</sub> =0,001	5,8 [5,8;6,1] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,078	6,2 [6,1;6,2] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,511 P <sub>2-3</sub> =0,413	4,4 [3,3;4,7]	<b>H=79,3, P=0,0001</b>
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	9,0 [9,0;9,1] P <sub>0-1</sub> =0,001	9,1 [9,0;9,4] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,082	9,2 [9,1;9,6] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,099 P <sub>2-3</sub> =0,433	6,4 [6,4;7,3]	<b>H=38,7, P=0,0001</b>
Тромбоциты, *10 <sup>12</sup> /л	275,0 [273,0; 279,9] P <sub>0-1</sub> =0,001	294,0 [285,3; 394,6] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	370,0 [363,3; 459,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,004	240,5 [218,7; 238,6]	<b>H=52,7, P=0,0001</b>
Эритропоэтин, мЕд/мл	6,8 [6,0;8,3] P <sub>0-1</sub> =0,001	6,2 [5,5;7,0] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,062	5,5 [5,3;8,4] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,012 P <sub>2-3</sub> =0,071	12,4 [5,8;25,3]	<b>H=29,4, P=0,0001</b>

Продолжение таблицы 2.

Параметры исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,1; 5,6]	5,2 [4,3; 5,5]	5,4 [4,7; 5,6]	5,6 [4,8; 5,9]	H=26,8, P=0,513
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,4]	2,6 [1,8; 2,7]	2,5 [1,7; 2,6]	2,7 [2,5; 3,8]	H=13,5, P=0,610
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,3]	0,98 [0,95; 1,3]	1,25 [1,1; 1,3]	1,3 [1,1; 1,5]	H=30,7, P=0,073
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,7]	1,6 [1,1; 1,7]	1,5 [1,3; 1,8]	1,8 [1,6; 2,5]	H=12,4, P=0,670
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,4; 5,5]	5,3 [4,6; 5,8]	5,1 [5,0; 5,6]	4,8 [3,8; 5,6]	H=19,6, P=0,810
Креатинин, мкмоль/л	72,1 [69,4; 75,3]	75,6 [71,2; 79,6]	77,8 [65,8; 80,9]	63,5 [59,0; 70,6]	H=16,8, P=0,97
Мочевина, ммоль/л	4,4 [4,2; 5,3]	5,6 [4,7; 5,9]	5,8 [5,2; 6,7]	4,5 [3,9; 5,8]	H=11,2, P=0,60
АЧТВ, сек	27 [24; 38]	28 [25; 36]	29 [28; 40]	25 [24; 39]	H=71,8, P=0,52
Тромбиновое время, сек	15 [11; 17]	13 [12; 17]	16 [15; 18]	15 [11; 18]	H=10,6, P=0,09
МНО, ед	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	H=9,7, P=0,08
Фибриноген, мкмоль/л	2,7 [2,6; 3,2]	2,9 [2,7; 3,8]	3,3 [3,0; 4,6]	2,7 [2,6; 3,0]	H=7,2, P=0,07

Примечания:  $P_{0-1}$  – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии;  $P_{0-2}$  – между контролем и группой больных ИП IIА стадии;  $P_{0-3}$  – между контролем и группой больных ИП IIБ стадии;  $P_{1-2}$  – между группами больных ИП I и IIА стадий;  $P_{1-3}$  – между группами больных ИП I и IIБ стадий;  $P_{2-3}$  – между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

Как видно из таблицы 2, большинство показателей значимо не различались среди групп пациентов и здоровых. Выше были значения гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с ИП по сравнению со здоровыми лицами. У всех больных ИП был снижен эритропоэтин, что является характерным симптомом для истинной полицитемии. Значимых отклонений в показателях

коагулограммы, мочевины, креатинина не выявлено. Не было установлено различий в показателях АЛТ, АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы.

При сборе анамнеза заболевания выяснено, что примерно 60% пациентов имели ранее те или иные симптомы заболевания, однако за медицинской помощью не обращались, лечения не получали и затруднялись точно указать длительность своего заболевания. По данным медицинской документации и анамнезу продолжительность заболевания ИП в среднем составила 7,4 [1,5; 11,5] года. 28,6% больных (18 человек) – курильщики. У 5 больных ИП в анамнезе были тромбозы вен нижних конечностей (давностью более 2 лет, на момент исследования находились в компенсированном состоянии).

В процессе изучения клинической картины заболевания у пациентов наиболее часто выявлялись жалобы: на головные боли и головокружения, чувство жара в лице и покраснение кожных покровов лица и шеи, кожный зуд, общую слабость, перебои в работе сердца, одышку при физической нагрузке, сердцебиение и дискомфорт в области сердца, кардиалгии, покалывания и жжение в кончиках пальцев, боли в суставах. Основные клинические симптомы, выявленные у обследованных больных, представлены в таблице 3. При изучении размеров селезенки у больных ИП установлено, что при I стадии она не увеличивалась, не пальпировалась, при IIА стадии – была умеренно увеличена лишь у половины больных, располагалась на 5-6 см ниже левого края реберной дуги, сокращалась в размерах после кровопусканий, при IIБ стадии – увеличена значительно, пальпировалась на 9-10 см ниже левого края реберной дуги, не сокращалась в размерах после кровопусканий.

Таблица 3 - Клиническая симптоматика заболевания у обследованных пациентов

Симптомы	Количество пациентов	% пациентов
Плетора	60	95,2
Головные боли	60	95,2
Головокружения	50	79,4
Слабость	50	79,4
Кожный зуд	45	71,4
Перебои в работе сердца	43	68,3
Эритромелалгии	41	65,1
Одышка при физической нагрузке	30	47,6
Чувство дискомфорта в области сердца, кардиалгии	28	44,4
Боли в суставах	26	41,3
Сердцебиение	26	41,3
Тяжесть в ногах	21	33,3

Среди сопутствующей патологии у обследованных больных встречались такие заболевания, как: атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий (по данным эхокардиографии и эхоангиографии), различные аритмии (аускультативно и по результатам ЭКГ), артериальная гипертензия, остеохондроз преимущественно шейного и грудного отделов позвоночника, хронический гастрит, хронический пиелонефрит (латентный или рецидивирующий, вне обострения) без нарушения функции почек, хронический простой бронхит, хронический бактериальный холецистит, хронический панкреатит. Несколько реже встречались: хронический калькулезный холецистит и мочекаменная болезнь (табл. 4).



Таблица 4 - Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с истинной полицитемией

Сопутствующая патология	Количество пациентов	% пациентов
Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий	51	81
Нарушения ритма сердца	45	71,4
Артериальная гипертензия	30	47,6
Остеохондроз позвоночника	30	47,6
Хронический гастрит	28	44,4
Хронический пиелонефрит (латентный или рецидивирующий вне обострения) без нарушения функции почек	27	42,9
Хронический простой бронхит	27	42,9
Хронический бактериальный холецистит	15	23,8
Хронический панкреатит	10	15,9
Хронический калькулезный холецистит	8	12,7
Мочекаменная болезнь	5	7,9

Артериальная гипертензия встречалась лишь у пациентов со ПА и ПБ стадиями ИП, по классификации представляла собой АГ 1 степени, II стадии, риск 2. Стаж АГ составлял 4 года и более (до 9,5 лет), дебют АГ состоялся на 2-3 году от начала заболевания ИП. Пациентов с началом АГ до наступления истинной полицитемии мы не включали в исследование (критерий исключения). Мы не ставили целью уточнять генез АГ, вероятно, имело место как эссенциальная, так и симптоматическая АГ, развившаяся за счет

сложных патогенетических механизмов на фоне основного заболевания. Более подробно особенности АГ и нарушения ритма сердца у больных ИП нами были изучены с помощью инструментальных методов обследования (суточное мониторирование ЭКГ и АД), результаты изложены в главе 3.

Ишемическая болезнь сердца была критерием исключения из исследования. Пациентам, как было указано выше, выполнялись нагрузочные тесты: тредмил-тест, стрессэхокардиография, у части пациентов проводилась коронароангиография с целью исключения, либо подтверждения диагноза ИБС.

При анализе проводимой лекарственной терапии, которую получали пациенты с ИП, было выяснено, что все пациенты соблюдали рекомендации по приему антиагрегантных препаратов (ингибитора каскада арахидоновой кислоты – нестероидного противовоспалительного препарата ацетилсалициловой кислоты в малых дозах 75 или 100 мг в сутки. 7 пациентов принимали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки из-за непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Пациенты получали лечение гемоэксфузиями (кровопусканиями) и/или сеансами аппаратного эритроцитафереза при обострении заболевания. Наиболее распространенной методикой проведения гемоэксфузии является следующая: на фоне приема антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) непосредственно перед кровопусканием вводится физиологического раствора 400 мл., также 5000 Ед гепарина внутривенно, после этого производится удаление до 500 мл (250 мл во время первой процедуры) крови. Проводится 2-3 сеанса в неделю. Целевым уровнем снижения гематокрита является его нормальный (ниже 45 % для мужчин и 42 % для женщин) уровень. В случаях применения эритроцитафереза придерживаются тех же правил. У всех пациентов в нашем исследовании были достигнуты целевые уровни показателей крови на фоне проводимой терапии ИП. Циторедуктивную терапию в нашем исследовании больные не получали (это было критерием исключения в виду кардиотоксичности цитостатических препаратов и

возможном искажении результатов инструментального обследования, либо пациенты находились в стадии улучшения и цитостатики (препараты гидроксимочевины, интерферона) им были отменены).

При анализе антигипертензивной терапии, которую получали пациенты до включения в исследование, было выяснено, что преимущественно использовались препараты бета-адреноблокаторы (метопролол), антагонисты кальция (амлодипин) и сартаны (вальсартан, кандесартан, телмисартан). Из 30 человек (47,6%) с АГ 16 принимали монотерапию метопрололом в дозе 100 мг в сутки, остальные 14 пациентов – двухкомпонентную терапию вышеуказанными препаратами (метопролол + блокаторы ангиотензиновых рецепторов II, либо амлодипин + блокаторы ангиотензиновых рецепторов II). Больных ИП, принимающих антиаритмические препараты III класса, кардиометаболические средства, в нашем исследовании не было. Менее половины пациентов – 29 (46%) принимали статины в качестве гиполипидемической терапии (розувастатин в дозе 20 мг в сутки, либо аторвастатин в дозе 10 мг в сутки). 10 больных принимали препараты железа (Сорбифер Дурулес) для профилактики и лечения железодефицита. Таким образом, обращает внимание высокая приверженность больных полицитемией к лечению антиагрегантами и невысокая приверженность к терапии сердечно-сосудистой патологии – аритмий и атеросклероза. Необходимо отметить, что за 48-72 часа до проведения инструментальных исследований антигипертензивные препараты отменялись с целью избежать их влияния на исследуемые параметры.

#### Характеристика контрольной группы.

Контрольную группу (группу сравнения) составили добровольцы в количестве 52 человек, обоего пола (30 женщин и 22 мужчины), сопоставимые по полу, возрасту и индексу массы тела с группой больных ИП. Медиана возраста составила 63,5 [58,1; 63,8] года, медиана ИМТ 30,4 [27,7; 30,6]. У представителей этой группы подробно собирался анамнез, производилась антропометрическая оценка данных, проводилось полное

лабораторное обследование, исследовались параметры холтеровского мониторирования ЭКГ, СМАД, УЗДГ брахиоцефальных артерий и кардиогемодинамические показатели. По результатам лабораторного обследования (гематологические, биохимические показатели крови) не было выявлено патологических отклонений от принятых в регионе нормативов (табл. 2). По данным эхокардиографии и эхоангиографии было выявлено наличие атеросклероза аорты и брахиоцефальных артерий (утолщение комплекса интима-медиа  $>0,9$  мм и/или наличие атеросклеротических бляшек) у 69,2% обследуемых, что не отличалось по частоте встречаемости от группы больных ИП ( $P=0,098$ ). Нарушения ритма сердца встретились у 34,6% лиц группы контроля, что было в 2 раза реже по сравнению с пациентами с ИП ( $P<0,006$ ). При этом среди аритмий преобладала суправентрикулярная экстрасистолия, которая была в 4 раза реже в группе контроля. Среди желудочковой экстрасистолии встречались преимущественно экстрасистолы I класса (редкие, менее 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток). Более подробно аритмии описаны в 3 главе, таблице 7. По другой сопутствующей патологии группа контроля была сопоставима с группой больных ИП. Так, остеохондроз преимущественно шейного и грудного отделов позвоночника встречался у 40,4% представителей группы контроля, хронический простой бронхит – у 40,4%, хронический гастрит – у 38,5%, хронический пиелонефрит (латентный или рецидивирующий, вне обострения) без нарушения функции почек – у 28,8%, хронический бактериальный холецистит – у 19,2%. Артериальная гипертензия любого генеза была критерием исключения для контрольной группы. 12 (23,1%) лиц контрольной группы были курильщиками.

Среди предъявляемых жалоб у третьей части лиц группы контроля редко встречались головокружения, ноющие боли в проекции позвоночника и редкие перебои в работе сердца. Таким образом, представители контрольной группы представляли собой условно здоровые лица, не имеющие отклонений при лабораторном обследовании, имеющие

сопоставимые с группой больных ИП сопутствующие заболевания в стадии ремиссии.

В процессе сбора анамнеза при анализе проводимой терапии по поводу сопутствующей патологии, установлено, что 28 (53,8%) обследуемых принимали статины в качестве гиполипидемической терапии. Из них 20 человек – розувастатин в дозе 10-20 мг в сутки, 6 – аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, 2 – симвастатин в дозе 40 мг в сутки. 26 (46,2%) человек принимали антиагрегантную терапию в виде препарата ацетилсалициловой кислоты Кардиомагнила в дозе 75 мг в сутки. 10 (19,2%) человек получали препараты калия и магния – Магне В6 и панангин курсами по 1 месяцу 2 раза в год.

### **2.3. Методы исследования**

#### **Общее клиническое обследование**

Всем больным, участвующим в исследовании, проводилось общеклиническое обследование с использованием общепринятых методик: полный сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение антропометрических данных, таких как рост, вес с определением ИМТ, окружности шеи, талии, бедер и плеча. Всем обследуемым проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований: клинический анализ крови, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, общий холестерин, спектр липопротеидов, общий белок, эритропоэтин, щелочная фосфатаза, электролиты, коагулограмма), миелограмма, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, осмотр глазного дна, осмотр гинеколога, Холтеровское мониторирование ЭКГ с определением продолжительности интервала скорректированного QT, ВРС и поздних потенциалов желудочков, СМАД, УЗИ абдоминальное, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), ЭхоКГ с тканевой доплерографией фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов,

определением параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка. По показаниям некоторым больным проводилась стресс-эхокардиография, тредмилл-тест, УЗДГ брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей.

Общеклиническое обследование включало в себя:

➤ подробный сбор анамнеза с учетом вредных привычек, уточнением наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В частности, выявлялись следующие факторы риска:

- определение раннего наследственного анамнеза (оценивалась вертикальная и горизонтальная наследственность) – наличие случаев заболевания (АГ, ИБС, внезапная смерть) у родственников первой линии родства в возрасте у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет;

- курение, при этом курящим считался человек, выкуривающий не менее 1 сигареты/папиросы/трубки в день или прекративший курить менее чем за 12 месяцев до обследования (ВОЗ, МОНИКА, 1993, 1996).

➤ объективный осмотр с аускультацией сердца, легких и магистральных сосудов, измерение АД по методу Короткова, пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки, осмотром кожных покровов, оценкой возможных отеков;

➤ оценка конституции, определение роста и массы тела. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле, как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. На основании полученных данных по классификации ВОЗ (1997) и согласно Европейским рекомендациям III пересмотра, (2003) выделяли больных с:

➤ нормальной массой тела (ИМТ 18,5 – 24,9);

➤ избыточной массой тела (ИМТ 25,0 – 29,9);

➤ ожирением I степени (ИМТ 30,0 – 34,9);

➤ ожирение II степени (ИМТ 35,0 – 39,9).

С целью выявления абдоминального типа ожирения определяли отношение длины окружности талии к длине окружности бедер (ОТ/ОБ). Окружность талии и окружность бедер определяли при помощи

сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно на уровне гребней подвздошных костей и тазобедренных суставов, соответственно. В норме отношение ОТ/ОБ 0,95 и менее у мужчин, 0,8 и менее у женщин считали показателем отсутствия ожирения.

Лабораторные исследования проводились на базе лабораторий ГУЗ «Читинская центральная районная больница» г. Читы, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и включали клинический и биохимический анализы венозной крови натощак (определение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов с расчетом индекса атерогенности (ИА), уровня глюкозы, мочевины и креатинина, коагулограммы, АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, эритропоэтина. Выполнялись следующие инструментальные и генетические методы исследования:

### **Исследование полиморфизма генов**

У 63 пациентов проводили определение полиморфизма генов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявляли мутацию в гене тирозинкиназы JAK2 размещенной в 9 хромосоме с заменой валина фенилаланином в V617F позиции. Исследование состояло из следующих этапов: выделение ДНК и ПЦР-амплификация с детекцией в режиме реального времени. Для получения генетического материала использовали цельную венозную кровь.

### **Холтеровское мониторирование ЭКГ**

С целью диагностики нарушений ритма сердца и электрофизиологических параметров всем пациентам проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) на аппарате

«Кардиотехника-04-3PM» (фирма Инкарт, С-Пб., Россия) в течение  $20 \pm 4$  ч. Обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «КТ Result 3». Регистрировали непрерывным способом: 12 отведений ЭКГ.

Исследование включало в себя мониторинг определение частоты сердечных сокращений (максимальная, минимальная и средняя ЧСС за сутки), частоты возникновения эпизодов бради- и/или тахикардии, количество нарушений ритма (желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС)) и проводимости (блокады различной степени, вплоть до ареста синусового узла), смещение сегмента ST согласно критериям ВОЗ, определение продолжительности скорректированного минимального, среднего и максимального интервала QT, наличие поздних потенциалов желудочков и параметры вариабельности ритма сердца.

Анализировали записи, содержащие не менее 20 часов мониторинга ЭКГ. Изучали суточные и почасовые характеристики:

- основной ритм;
- минимальная ЧСС;
- средняя ЧСС;
- максимальная ЧСС;
- оценка циркадного профиля ЧСС (ЦИ);
- общее количество циклов, число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, количество пауз;
- ишемические изменения сегмента ST (согласно критериям ВОЗ).

При оценке циркадной динамики ЧСС по Л.М. Макарову (1996) выделяли [47]:

- нормальный циркадный профиль (ЦИ=1,24-1,44);
- ригидный циркадный профиль (ЦИ менее 1,2);
- усиленный циркадный профиль (ЦИ более 1,44)
- увеличение ЧСС в ночное время (ЦИ менее 1,0).



Выявленная экстрасистолия группировалась с выделением отдельно суправентрикулярной и желудочковой эктопической активности в виде единичных, парных и групповых экстрасистол. Наряду с оценкой их общего количества, проводился расчет их частоты за каждый час мониторирования.

Желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) выявляли, следуя рекомендациям В.Н. Орлова [64]. Анализ выявленных желудочковых аритмий проводился на основании классификации, предложенной R.J. Myerburgetal. (1984) в зависимости от частоты и морфологии.

Классификация желудочковых аритмий по R.J. Myerburg:

По частоте эктопических циклов за любой час исследования:

- 1 – редкие (менее 1 в час);
- 2 – нечастые (1–9 в час);
- 3 – умеренно частые (10–30 в час);
- 4 – частые (31–60 в час);
- 5 – очень частые (более 60 в час).

По морфологии.

- A – единичные, мономорфные;
- B – единичные, полиморфные;
- C – парные;
- D – неустойчивая желудочковая тахикардия (до 30 с);
- E – устойчивая желудочковая тахикардия (более 30 с).

При диагностике дисфункции синусового узла, атриовентрикулярного соединения, блокад ножек и ветвей пучка Гиса руководствовались рекомендациями В.Н.Орлова [64].

Помимо этого, во всех случаях осуществляли визуальный анализ тренда RR и двумерной скаттерграммы.

Оценивался сегмент ST для выявления ишемических его смещений (в точке, отстоящей на 80 мс от точки j), по критериям Национальных Российских рекомендаций по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [62].

## **Исследование корригированного интервала QT**

При оценке интервала QT определяли его длительность: от самой ранней точки комплекса QRS – место перехода изоэлектрической линии сегмента P – Q (R) в зубец Q (R) – до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию T–P. Находили максимальное (QT max) и минимальное (QT min) значения длительности интервала в мс. Дополнительно по формуле Базетта рассчитывали его корригированное значение, соотнося QT к ЧСС – QT корр [47, 93]. Удлинение интервала QT определяли при регистрации максимального значения QT более или равного 450 мс за любой промежуток времени в течение мониторинга.

## **Поздние потенциалы желудочков**

Поздние потенциалы желудочков определялись автоматически с помощью кардиокомплекса «Инкарт» по методике M. Simson с применением трех ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40-250 Гц; средний уровень шума 0,3-0,8 мкВ) [143]. Критериями наличия ППЖ являлись, по крайней мере, два из следующих трех признаков: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF) >114 мс; 2) длительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) >38 мс; 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс (RMS40) < 20 мкВ [143].

## **Анализ вариабельности ритма сердца**

В нашем исследовании вариабельность ритма сердца оценивалась на основании анализа суточной записи ЭКГ. При суточной записи ЭКГ, полученной при помощи монитора «Кардиотехника-04-3PM», ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург, Россия с использованием одноименного

программного обеспечения, проводился временной анализ ВРС, основанный на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов RR между синусовыми сокращениями в течении суток. Во временной области оценивались следующие параметры:

- Mean RR, мс – средняя длительность интервалов RR;
- SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интерваловRR, как интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы;
- SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интерваловRR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;
- SDNNindex, мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;
- pNN50, % – доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50мс%;
- rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интерваловRR.

Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Также проводился автоматизированный анализ спектральных показателей ВРС:

- LF, мс<sup>2</sup> – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции, но парасимпатический тонус также влияет на его формирование;
- HF, мс<sup>2</sup> – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний, отражает прежде всего уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм;
- VLF, мс<sup>2</sup> – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;

- LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности, рассчитывается также отношение низких к высокочастотным компонентам (LF/HF);
- TP, мс<sup>2</sup> – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

### **Суточное мониторирование АД**

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием монитора «Кардиотехника-04-3PM», ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург, Россия с использованием одноименного программного обеспечения. Исследование производилось по осциллометрическому методу и по тонам Короткова с 20-минутными интервалами в период с 08:00 до 23:00 и с 30-минутными интервалами - с 23:00 до 08:00. К нормальным значениям относили уровни АД <140 и 90 мм рт.ст. днём, <120 и 80 мм рт.ст. ночью, согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC (2013) [112]. Мониторирование АД проводилось на фоне полной отмены гипотензивных препаратов за сутки до исследования. Учитывая, что лица с АГ в лечении использовали β-адреноблокаторы, более длительную их отмену считали нецелесообразным, учитывая возникновение на этом фоне тахикардии, которая способна существенно изменять получаемые инструментальные данные. При проведении исследования пациентам рекомендовано было вести обычный образ жизни, не ограничивать умеренные физические нагрузки, такие как прогулки и подъем по лестнице. За время наблюдения пациенты вели дневник нагрузок и самочувствия, а также указывали время ночного сна. При проведении СМАД рассчитывались следующие показатели суточного профиля АД [112]: средние, минимальные,

максимальные значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно) за сутки в целом и отдельно в дневные и ночные периоды времени, вариабельность для САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также индекс времени нагрузки давлением для САД и ДАД как долю их измерений, превышавших допустимый временной предел, выражающийся в процентах от числа проведенных измерений АД. Кроме того, оценивали выраженность двухфазного ритма АД (по суточному индексу) и вариабельность АД (по стандартному отклонению от среднего значения).

Оценивали показатели:

- усредненные показатели систолического, диастолического и среднего АД (САД, ДАД и СрАД, соответственно), за 24 часа, отдельно за активный период (период бодрствования) и пассивный период (период сна);
- максимальные и минимальные значения САД, ДАД и СрАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна;
- вариабельность САД, ДАД и СрАД за весь период наблюдения, отдельно за периоды бодрствования и сна, оцениваемая по стандартному отклонению от средней величины;
- индекс времени (гипертоническая нагрузка, pressure load) — процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень в общем количестве регистраций, отдельно для САД и ДАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна;
- степень ночного снижения САД и ДАД, оцененная как отношение разности соответствующих среднедневных и средненочных величин к среднедневной величине, выраженное в процентах:

$$\text{СНС АД} = ((\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}) * 100\%;$$

- величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД, где величина утреннего подъема рассчитывалась по формуле: (АД макс. – АД мин), скорость утреннего подъема рассчитывалась по формуле:

$$V = (\text{АД макс.} - \text{АД мин.}) / T,$$

где  $T$  - время повышения АД от минимального до максимального в утренние часы в период с 4 часов утра до 10 часов утра.

В зависимости от величины степени снижения ДАД (СНС ДАД) больного относили к той или иной группе по профилю АД [Тихоненко, Макаров]:

- дипперы (dippers) — СНС ДАД от 10% до 20% (достаточное снижение АД в ночные часы);
- нондипперы (non dippers) — СНС ДАД от 0 до 10% (недостаточное снижение АД ночью);
- найтпикеры (night peakers) — СНС ДАД ниже 0 (АД ночью повышается);
- гипердипперы (over dippers) — СНС ДАД более 20% (избыточное снижение АД в ночные часы).

### **Эхокардиографическое исследование**

Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в режимах одномерного (М) и двухмерного (В) сканирования с использованием импульсно-волнового, непрерывно-волнового доплера и цветового доплеровского картирования, с тканевой доплерографией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, оценкой деформации миокарда ЛЖ методом global longitudinal strain (GLS), circumferential strainc помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Philips» датчиками X5-1, L12-3, C5-1, по общепринятой методике, в шести последовательных сердечных циклах [84, 122, 138, 139]. Измерения проводились трижды, после чего вычислялось среднее значение соответствующего параметра.

Применялись стандартные эхокардиографические доступы и позиции:

1. Парастернальный доступ: по длинной оси левого желудочка, по короткой оси на уровне створок митрального клапана, по короткой оси на уровне папиллярных мышц, по короткой оси на уровне створок аортального клапана, по короткой оси ствола легочной артерии до области бифуркации;
2. Верхушечный доступ: в четырехкамерной, пятикамерной и двухкамерной позициях;
3. Субкостальный доступ: в четырехкамерной позиции и проекции по короткой оси, визуализация нижней полой вены и печеночной вены;
4. Супрастернальный доступ.

Анализировались следующие параметры из стандартных эхокардиографических позиций:

1. Размеры полостей сердца: размер ЛП по длинной оси, ширина и длина ЛП из четырехкамерной позиции, ширина и длина ПП из четырехкамерной позиции, индексированный объем ЛП рассчитывался по формуле:  $\text{объем ЛП/ППТ}$  (площади поверхности тела), где  $V$  ЛП определялся по методу дисков [8, 86], аналогично рассчитывался индексированный объем ПП; конечный систолический и конечный диастолический размеры левого и правого желудочков (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), мм;

Конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка определяли биплановым методом по Симпсону (КСО и КДО соответственно), мл:

$$\text{КСО} = [7,0/(2,4 + \text{КСР})] \times \text{КСР}^3$$

$$\text{КДО} = [7,0/(2,4 + \text{КДР})] \times \text{КДР}^3;$$

Рассчитывали КСО и КДО по отношению к ППТ по формулам:

$$\text{КСО/ППТ и КДО/ППТ, мл/м}^2.$$

2. Толщина стенок сердца: толщина стенки ПЖ (ТСПЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП<sub>д</sub>, мм), толщина задней (нижней) стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ<sub>д</sub>, мм);
3. Рассчитывались ММЛЖ, г и ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>.

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek [81]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * 1,04 * [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6,$$

где КДР – конечный диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

Все показатели индексировались к площади поверхности тела (ППТ). Площадь поверхности тела определялась по формуле:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 * \text{Р}^{0,725} + \text{В}^{0,425}, \text{ где Р – рост, В – вес.}$$

где В – масса тела (кг), Р – рост (см), 0,007184 – постоянный эмпирический коэффициент.

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался как отношение ММЛЖ к ППТ. Гипертрофию ЛЖ констатировали при ИММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> у женщин [81].

4. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при исследовании трансмитрального кровотока с помощью определения скоростных показателей кровотока с расчетом градиента давления между полостью ПЖ и полостью ПП (на основании уравнения Бернулли) и в режиме непрерывно-волнового доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Для оценки диастолической функции левого желудочка проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокардиографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стробируемого) объема на уровне концов створок митрального клапана.

Определялись следующие величины:

- максимальная скорость потока быстрого наполнения (Е), м/с;
- максимальная скорость потока атриального наполнения (А), м/с;
- отношение Е/А, усл. ед.;
- время замедления пика Е, мс;
- фаза медленного наполнения (ФМН): интервал от окончания потока быстрого наполнения до начала потока атриального наполнения, мс;



- время изоволюметрического расслабления (ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс.

Кроме определения значений отдельных параметров трансмитрального потока проводилось определение типа спектра потока. Для этого использовались следующие критерии:

- нормальный тип:  $E/A = 1,0 - 2,0$ ; ВИВР ЛЖ = 50 –60 мс; ФМН ЛЖ > 170мс;
- гипертрофический тип:  $E/A < 1,0$ ; ВИВР ЛЖ > 60 мс; ФМН < 170 мс;
- псевдонормальный тип:  $E/A = 1,0 - 2,0$ ; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0;
- декомпенсированный тип:  $E/A > 2,0$ ; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0.
- $E/A$  ТК – соотношение пиков  $E/A$  транстрикуспидального потока
- время замедления пика  $E$ , мс;
- фаза медленного наполнения (ФМН): интервал от окончания потока быстрого наполнения до начала потока атриального наполнения, мс;
- время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс.

Кроме того, показатели  $E$ ,  $A$ ,  $E/A$  оценивались для транстрикуспидального потока с целью оценки диастолической функции правого желудочка.

5. Рассчитывали показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ: ударный объем, фракцию выброса (ФВ) (по методу Simpson):

$$V=(A1+A2) \cdot b+A3 \cdot b/2+\pi b^3/6,$$

где  $b=L/3$ , где  $L$  – длина ЛЖ:  $A1$  – площадь ЛЖ, измеренная по короткой оси на уровне концов створок митрального клапана,  $A2$  – площадь ЛЖ, измеренная на уровне папиллярных мышц,  $A3$  – площадь ЛЖ, измеренная в верхушечной четырехкамерной позиции.

Систолическое укорочение, %:

$$СУ = [(КДР ЛЖ-КСР ЛЖ)/КДР] \times 100\%.$$

У всех пациентов с ИП проводилась тканевая импульсно-волновая доплерография (ТДГ) фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца с целью диагностики локальной диастолической функции миокарда. Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография (ТМД ЭхоКГ) может быть использована для оценки как региональной, так и глобальной функции ЛЖ [3, 4]. Измеряя скорость движения различных сегментов миокарда, можно получить представление о региональной сократимости, а измеряя амплитуду и скорость перемещения митрального кольца - о глобальной (продольной) функции ЛЖ.

При работе в импульсно-волновом режиме ТДГ использовали контрольный объем размером 6–8 мм, располагая его в центре исследуемого региона миокарда (фиброзного кольца) максимально параллельно ультразвуковому лучу, подобрав адекватный скоростной диапазон (обычно 20-21 см/с). Регистрацию проводили в нескольких последовательных циклах при спокойном дыхании пациента или во время короткой задержки дыхания для минимизации физиологических колебаний скоростей миокарда.

Допплерограмма движений миокарда состоит из трех пиков: систолического и двух диастолических, противоположно направленных. Систолический пик ( $S_m$ ), направленный выше изолинии, два диастолических ( $E_m$  и  $A_m$ ), направленных ниже изолинии [3, 4, 8].

Проводилось измерение скоростей путем установки контрольного объема в следующих точках: точке, соответствующей митральному клапану (латеральная часть его фиброзного кольца и базальный отдел межжелудочковой перегородки, с расчетом среднего значения этих двух измерений), и точке, соответствующей трикуспидальному клапану (латеральная часть его фиброзного кольца) [3, 4, 8, 84].

В указанных точках установки контрольного объема выполнялось измерение следующих скоростей движения фиброзных колец:

1. Максимальной скорости движения в систолу ( $S_m$ ), но не раннего пика скорости во время фазы изоволюмического сокращения;

2. Максимальной отрицательной скорости движения в раннюю диастолу ( $E_m$ ), но не во время фазы изоволюмического расслабления;

3. Максимальной скорости движения в позднюю диастолу в момент предсердной систолы ( $A_m$ ).

Оценка деформации миокарда ЛЖ проводилась методом стрейн. Стрейн – это изменение геометрии миокарда, оцениваемое в разных направлениях. В стрейне выделяют деформацию (изменение исходной геометрии) и перформацию (восстановление исходной геометрии). Нами был исследован стрейн в продольном и циркулярном направлениях.

Стрейн рассчитывается по формуле:

$$\text{Стрейн} = (L - L_0) / L_0,$$

где  $L$  – исходный исследуемый размер миокарда (длина или толщина, или периметр по короткой оси),

$L_0$  – размер того же участка миокарда, но уже после произведенного систолического или диастолического движения.

Нижняя граница нормы глобального продольного стрейна левого желудочка приборов фирмы «Phillips»  $-18,9 \pm 2,5\%$ . Нижние границы нормативов глобальной циркулярной деформации составляют  $-15,4\%$ . Функция автострейн, основана на алгоритмах автораспознавания проекции (Auto View Recognition – Автоматическое распознавание вида) и авторазмещения контуров (Auto Contour Placement – Автоматическое размещение контура) и на методике «спекл-трекинга», обеспечивает быстрое и воспроизводимое измерение деформации миокарда.

Автораспознавание проекции автоматически определяет выбранную кинопетлю и автоматически проводит маркировку выбранных изображений. Этот процесс отображается в виде схематического наложения. Алгоритм был проверен на более чем 6000 клинических изображениях, доля успешных автоматических расчетов, выполненных приложением, достигает 99%. Это означает, что только в 1 из 100 случаев требуется ручная корректировка.

Авторазмещение контуров (Auto Contour Placement) – работа специализированного модуля распознавания контуров в каждой из апикальных проекций делится на три этапа. Вначале в каждой кинопетле выбирается полный цикл R-R. Далее происходит автоматическое обнаружение левого желудочка в первом конечно-диастолическом кадре этого цикла. В конце – полученная подвижная модель контура эндокарда правильно ориентируется на изображении. Техника выполнения: необходимо записать и сохранить кинопетли 4-х; 3-х; 2-х (4LS, %, 3LS, %, 2LS, %) камерных позициях из апикального доступа, параллельно осуществляется запись ЭКГ в стандартных отведениях, затем выбрать из архива сохраненные изображения и нажать кнопку «AutoStrain-автострейн», при необходимости провести правку контуров по эндокардиальной линии (должна располагаться на границе раздела уплотненного миокарда соответствовать контурам желудочка) и перейдет к этапу анализа. В случае технических сложностей автоматического распознавания специалистом проводился ручной метод расчета GLS. Для этого расставляли 3 точки-привязки в апикальной четырехкамерной позиции: на уровне фиброзного кольца митрального клапана в медиальной и латеральной его частях и в области верхушки левого желудочка [68, 69, 78]. Аналогично проводится измерение показателей циркулярной деформации ЛЖ. По короткой оси левого желудочка на уровне базальных, затем медиальных и верхушечных сегментов записываются кинопетли. Из архива выбираются изображения в соответствующих позициях и расставляются 2 точки-привязки: одна в центре изображения и вторая – в центральной части межжелудочковой перегородки. Параметры рассчитываются автоматически.

## Статистическая обработка полученных результатов

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, исследования выполняли согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE), и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [126]. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность: при сравнении групп – с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, при сравнении подгрупп – с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех случаях, для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>].

Сравнение исследуемых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U), сравнение подгрупп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Принимая во внимание поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,008$ . В случае наличия малых выборок определяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, для попарного сравнения двух независимых групп номинальных данных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 5, для попарного сравнения двух независимых групп номинальных данных использовали точный критерий Фишера. Учитывая ретроспективный анализ результативных и факторных признаков, оценка значимости различий

номинальных данных проводилась за счет определения отношения шансов. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял  $P=0,05$ .) Принимая во внимание поправку Бонферрони, при множественных апостериорных сравнениях показателей в подгруппах и контрольной группе статистически значимыми считали различия при  $P < 0,008$ .

Для прогнозирования риска и выявления статистически значимых предикторов развития поражения сердца были построены модели бинарной парной и множественной логистической регрессии и проведен их ROC-анализ. Статистически значимые предикторы развития поражения сердца также были включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона) [76]. Статистически значимые параметры также были включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Особенности нарушений ритма сердца, длительности интервала QT, поздних потенциалов желудочков и вариабельности ритма сердца у пациентов с истинной полицитемией**

В исследовании приняли участие 63 пациента с генетически подтвержденным диагнозом истинной полицитемии I-III стадии (27 мужчин и 36 женщин), находящихся на лечении в ГУЗ «Читинская центральная районная больница» г. Читы, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, и 52 человека группы контроля. Для определения наличия нарушений ритма сердца и изучения электрофизиологических параметров всем пациентам выполнялось холтеровское мониторирование на аппарате «Кардиотехника-04-3PM» (фирма Инкарт, С-Пб., Россия) в течение 23,0 [22,1; 23,9] часов.

При анализе показателей холтеровского мониторирования ЭКГ установлено, что в группе пациентов с ИП количество суправентрикулярных экстрасистол за сутки регистрировалось в 4,0 [1,38; 9,87] раза больше, чем в группе контроля ( $P=0,002$ ); количество желудочковых нарушений ритма в группах достоверно не различалось, хотя имелась тенденция к увеличению этого параметра у больных ИП ( $P=0,047$ ) (табл. 5).

Таблица 5 - Количество суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма у больных истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
НЖЭ	400,0 [347,7; 843,2]	100,0 [85,4; 251,7]	<b>U=278,5, P=0,002</b>
ЖЭ	302,5 [301,3; 826,0]	300,0 [252,3; 667,8]	<b>U=364,0, P=0,047</b>

При изучении аритмий по стадиям ИП было установлено прогрессивное нарастание количества суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма по мере увеличения тяжести заболевания (табл. 6).

Таблица 6 - Количество суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП ПА стадии, n=23	Больные ИП ПБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
НЖЭ	355,0 [347,7;431,4] P <sub>0-1</sub> =0,001	768,0 [569,4; 798,8] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	811,0 [765,3; 843,2] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,022	100,0 [85,4; 251,7]	<b>H=56,6, P=0,001</b>
ЖЭ	375,0 [301,3;404,5] P <sub>0-1</sub> =0,017	527,0 [499,6;696,2] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	667,5 [533,4;826,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,042	300,0 [252,3; 667,8]	<b>H=30,4, P=0,001</b>

Примечания: P<sub>0-1</sub> – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии; P<sub>0-2</sub> – между контролем и группой больных ИП ПА стадии; P<sub>0-3</sub>– между контролем и группой больных ИП ПБ стадии; P<sub>1-2</sub> – между группами больных ИП I и ПА стадий; P<sub>1-3</sub>– между группами больных ИП I и ПБ стадий; P<sub>2-3</sub>– между группами больных ИП ПА и ПБ стадий.

Всего суправентрикулярная экстрасистолия встречалась у 56 больных ИП, что составило 88,9% (у 81,5% больных с I стадией ИП (22 пациента), у 91,3% больных со ПА стадией ИП (21 пациент), и у 100% больных ПБ стадии (13 пациентов)) (P=0,001).



Желудочковая экстрасистолия встречалась у 95,2% больных ИП (у 88,9% с I стадией ИП (24 пациента), и у 100% больных ИП IIА стадии (23 пациента) и IIБ стадии (13 пациентов) ( $P=0,001$ ).

Представляло интерес изучить частоту встречаемости желудочковых аритмий в зависимости от класса тяжести по классификации Лауна и Вольфа. Так, в группе пациентов с ИП лишь у 4,8% отсутствовали желудочковые нарушения ритма, в то время как во 2 группе желудочковые экстрасистолы регистрировались у 38,5% (20 обследуемых) (табл. 7). Желудочковые экстрасистолы I класса (редкие, менее 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток) в 1,4 раза чаще встречались в группе контроля. Частые желудочковые экстрасистолы II класса (более 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток) в 18 раз чаще регистрировались в 1 группе, а полиморфные желудочковые аритмии III класса – в 15,9 раза чаще встречались у больных ИП в сравнении с контролем. Парные мономорфные желудочковые экстрасистолы (IVA класс) были выявлены только в 1 группе и составили 4,8% (табл. 7). Желудочковая экстрасистолия IVБ (аллоритмированные экстрасистолы) и V (ранние экстрасистолы) классов в нашем исследовании не встретилась. Необходимо отметить, что частые ЖЭ преобладали у больных со IIА и Б стадиями ИП, а полиморфные и парные мономорфные ЖЭ встречались только при IIБ стадии.

Таким образом, у больных ИП статистически значимо чаще встречаются наджелудочковые аритмии, количество желудочковых нарушений ритма сопоставимо со здоровыми лицами. При этом среди желудочковых аритмий преобладают экстрасистолы более высоких градаций, а класс тяжести ЖЭ увеличивается с увеличением стадии болезни.

Таблица 7 - Частота желудочковых аритмий у больных истинной полицитемией согласно классификации Лауна и Вольфа

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
Внеочередные сокращения не регистрируются	4,8% (3/63)	61,5% (32/52)	<b><math>\chi^2=33,62,</math> <b>df=4,</b> <b>P&lt;0,001,</b> <b>V=0,68</b></b>
I класс (редкие экстрасистолы, менее 30/час)	25,4% (16/63)	34,6% (18/52)	
II класс (частые экстрасистолы, более 30/час)	34,9% (22/63)	1,9% (1/52)	
III класс (полиморфные экстрасистолы)	30,2% (19/63)	1,9% (1/52)	
IVa класс (парные мономорфные экстрасистолы)	4,8% (3/63)	0% (0/52)	

Учитывая полученные данные, представляло интерес изучить электрофизиологические маркеры желудочковых аритмий, таких как, продолжительность скорректированного интервала QT, параметры variability ритма сердца и поздние потенциалы желудочков (ППЖ) у больных ИП.

Продолжительность скорректированного интервала QT (минимального, среднего и максимального) в группе пациентов с истинной полицитемией имела тенденцию к увеличению в сравнении со здоровыми лицами, хотя статистическая значимость различий не была достигнута (табл. 8).

Таблица 8 - Продолжительность скорректированного интервала QT у больных истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
QT ср	433,5 [424,2; 434,8]	420,0 [406,0; 443,3]	U=423,0, P=0,22
QT min	396,0 [382,7; 397,8]	380,0 [363,8; 388,0]	U=491,0, P=0,72
QT max	467,5 [461,1; 472,2]	453,5 [440,1; 457,2]	U=383,5, P=0,09

При изучении скорректированного интервала QT в зависимости от стадии ИП было выявлено статистически значимое увеличение продолжительности среднего и максимального интервала QT по мере утяжеления ИП (табл. 9).

Таблица 9 - Продолжительность скорректированного интервала QT в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIa стадии, n=23	Больные ИП IIb стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
QT ср	425,0 [424,2; 428,8] P <sub>0-1</sub> =0,001	429,0 [414,3; 434,5] P <sub>0-2</sub> =0,016 P <sub>1-2</sub> =0,006	433,0 [424,5; 434,8] P <sub>0-3</sub> =0,042 P <sub>1-3</sub> =0,004 P <sub>2-3</sub> =0,003	420,0 [406,0; 443,3]	<b>H=12,7, P=0,005</b>
QT min	383,0 [382,7; 386,2] P <sub>0-1</sub> =0,033	388,0 [384,3; 395,6] P <sub>0-2</sub> =0,061 P <sub>1-2</sub> =0,052	396,0 [385,1; 397,8] P <sub>0-3</sub> =0,062 P <sub>1-3</sub> =0,070 P <sub>2-3</sub> =0,022	380,0 [363,8; 388,0]	H=6,7, P=0,08
QT max	462,0 [461,1; 464,1] P <sub>0-1</sub> =0,004	466,0 [460,8; 472,0] P <sub>0-2</sub> =0,014 P <sub>1-2</sub> =0,010	470,5 [461,5; 472,2] P <sub>0-3</sub> =0,006 P <sub>1-3</sub> =0,002 P <sub>2-3</sub> =0,001	453,5 [440,1; 457,2]	<b>H=10,9, P=0,01</b>

Примечания к таблице 9:  $P_{0-1}$  – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии;  $P_{0-2}$  – между контролем и группой больных ИП IIА стадии;  $P_{0-3}$  – между контролем и группой больных ИП IIБ стадии;  $P_{1-2}$  – между группами больных ИП I и IIА стадий;  $P_{1-3}$  – между группами больных ИП I и IIБ стадий;  $P_{2-3}$  – между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

При изучении variability ритма сердца у больных ИП, по данным суточного мониторирования ЭКГ, было установлено снижение показателя SDNN, мс, характеризующего общую (суммарную) variability сердечного ритма в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами (стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, интегральный показатель баланса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы) (табл. 10). SDNNi был снижен у пациентов с ИП на 26,2% по сравнению с контролем. Показатель SDANN (мс) (стандартное отклонение средних значений SDNN за 5-минутные сегменты 24-часовой записи) оказался ниже в 1,5 раза у больных ИП, чем в контроле. Параметры рNN50, % - доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50мс% и rMSSD, мс - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR, свидетельствующие о преимущественном влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), были снижены в группе пациентов в 3,2 раза и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

Параметр nHF(%) (нормированный показатель HF ( $HF/(LF+HF)$ ), отражающий активность парасимпатического отдела ВНС), также был меньше у больных полицитемией на 20% по сравнению с контролем. Другие показатели: вариационный размах RR (VAR), среднее значение всех интервалов RR, которое дает предположение об основном уровне функционирования синусового узла (avNN), VLF, LF, HF, средневзвешенная вариация ритмограмм (СВВР) достоверно не различались в группах, хотя и имелась тенденция к увеличению LF (симпатическая активность) и снижению HF (парасимпатическая активность) (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
VAR(мс)	1148,0 [1114,0; 1469,5]	898,0 [858,6; 979,4]	U=395,0, P=0,12
avNN(мс)	827,5 [772,8; 836,9]	828,5 [805,8; 842,9]	U=471,5, P=0,54
SDNN(мс)	94,5 [92,0; 107,1]	144,5 [141,2; 152,9]	<b>U=93,5, P&lt;0,001</b>
pNN50(%)	10,0 [10,0; 14,5]	32,0 [30,1; 33,1]	<b>U=45,0, P&lt;0,001</b>
rMSSD(мс)	17,0 [16,5; 20,3]	32,0 [31,1; 35,3]	<b>U=85,5, P&lt;0,001</b>
SDNNidx(мс)	38,0 [35,2; 42,0]	51,5 [48,0; 52,2]	<b>U=254,5, P&lt;0,001</b>
SDANN(мс)	79,5 [76,4; 89,0]	118,0 [113,2; 163,1]	<b>U=177,5, P&lt;0,001</b>
VLF, мс <sup>2</sup>	1561,5 [1114,0; 1888,5]	1700,0 [1696,7; 2209,6]	U=481,0, P=0,62
LF, мс <sup>2</sup>	741,0 [562,2; 1917,3]	712,0 [716,1; 1007,4]	U=32,5, P=0,27
HF, мс <sup>2</sup>	340,0 [335,6; 498,2]	597,5 [547,5; 680,0]	U=382,0, P=0,08
nHF(%)	24,0 [23,3; 29,9]	30,0 [29,7; 33,4]	<b>U=347,0, P=0,03</b>
CBVP	1400,0 [1341,1; 1838,0]	1200,0 [1153,6; 1170,9]	U=283,5, P=0,12

Анализ показателей ВРС в зависимости от стадии ИП показал, что общая вариабельность ритма сердца, параметры NN50 и rMSSD, свидетельствующие о преобладании парасимпатических влияний, были снижены во всех группах больных, HF – только при ПБ стадии, а показатель

LF, характеризующий симпатическую активность, был повышен у пациентов со ПА и ПБ стадиями ИП (табл. 11).

Таблица 11 - Показатели вариабельности ритма сердца в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП ПА стадии, n=23	Больные ИП ПБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
SDNN(мс)	92,0 [91,5; 93,9] P <sub>0-1</sub> =0,001	98,0 [92,4; 103,2] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,065	89,0 [81,3; 98,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,072 P <sub>2-3</sub> =0,001	144,5 [141,2; 152,9]	<b>H=66,5, P=0,001</b>
pNN50(%)	18,0 [14,5; 19,8] P <sub>0-1</sub> =0,001	11,0 [11,2; 12,6] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,010	9,0 [9,9; 12,8] P <sub>0-3</sub> =0,002 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,076	32,0 [30,1; 33,1]	<b>H=73,4, P=0,001</b>
rMSSD(мс)	26,0 [20,5; 28,2] P <sub>0-1</sub> =0,001	15,7 [15,0; 18,4] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,020	14,5 [14,0; 15,1] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,561	32,0 [31,1; 35,3]	<b>H=67,0, P=0,001</b>
LF, мс <sup>2</sup>	677,0 [442,2; 887,9] P <sub>0-1</sub> =0,054	798,0 [388,4; 1065,6] P <sub>0-2</sub> =0,041 P <sub>1-2</sub> =0,008	976,0 [938,1; 1335,3] P <sub>0-3</sub> =0,004 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001	712,0 [716,1; 1007,4]	<b>H=23,3, P=0,001</b>
HF, мс <sup>2</sup>	551,0 [475,5; 678,6] P <sub>0-1</sub> =0,340	547,0 [484,5; 672,7] P <sub>0-2</sub> =0,617 P <sub>1-2</sub> =0,710	859,0 [600,9; 842,0] P <sub>0-3</sub> =0,024 P <sub>1-3</sub> =0,006 P <sub>2-3</sub> =0,001	597,5 [547,5; 680,0]	<b>H=15,3, P=0,002</b>

Примечания: P<sub>0-1</sub> – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии; P<sub>0-2</sub> – между контролем и группой больных ИП ПА стадии; P<sub>0-3</sub>–между контролем и группой больных ИП ПБ стадии; P<sub>1-2</sub> – между группами больных ИП I и ПА стадий; P<sub>1-3</sub>– между группами больных ИП I и ПБ стадий; P<sub>2-3</sub>– между группами больных ИП ПА и ПБ стадий.

Нами были проведены вегетативные пробы (с глубоким дыханием с частотой 6 дыханий в минуту, вдох и выдох в течение 5 секунд; ортостатическая проба) и оценена частота нормального результата и сниженных показателей среди исследуемых групп, а также частота снижения суммарной variability сердечного ритма (табл. 12).

Таблица 12 - Электрофизиологические параметры сердца у пациентов с истинной полицитемией

Параметры исследования		Исследуемые группы		Тестовая статистика
		1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
Вегетативные пробы	Снижены	100,0% (63/63)	0,0% (0/52)	$\chi^2=7,29$ , <b>df=1</b> , <b>P=0,007</b>
	В пределах нормы	0,0% (0/63)	100% (52/52)	
Вариабельность SDNN	Нормальная	25,4% (16/63)	73,1% (38/52)	$\chi^2=15,16$ , <b>df=2</b> , <b>P&lt;0,001</b>
	Снижена	65,0% (41/63)	19,2% (10/52)	
	Повышена	9,5% (6/63)	7,7% (4/52)	
Наличие поздних потенциалов желудочков		39,7% (25/63)	6,0% (3/52)	$\chi^2=9,25$ , <b>df=1</b> , <b>P=0,002</b>

Как видно из таблицы 12, вегетативные пробы были снижены у всех больных ИП, по сравнению с группой контроля (P=0,007), а суммарная variability сердечного ритма оказалась преимущественно снижена у пациентов полицитемией (у 65%), встречалась более чем в 3 раза чаще (P<0,001). Большинство лиц группы контроля имели нормальную общую

вариабельность ритма сердца. Таким образом, у больных ИП имеется снижение параметров общей вариабельности ритма сердца, увеличение параметров симпатической активности (LF), а также уменьшение показателей, характеризующих парасимпатические влияния.

Для лучшего понимания состояния электрической активности (нестабильности) миокарда у пациентов ИП были изучены поздние потенциалы желудочков, относящиеся к электрофизиологическим маркерам желудочковых аритмий. Положительными ППЖ считали в случае выявления отклонений не менее чем 2-х из 3-х параметров (TotQRSF, норма <114 мс; RMS40, норма >20 мкВ; LAS40, норма <38 мс). Оказалось, что частота зарегистрированных ППЖ в 6,6 раза больше у больных полицитемией, чем у здоровых (P<0,001) (табл. 6). Показатель TotQRSF в группе больных был на 40% больше, чем в контроле, параметр RMS40 – в 3,3 раза ниже, а показатель LAS40 – в 2,4 раза выше, чем у здоровых лиц (табл. 13).

Таблица 13 - Поздние потенциалы желудочков у пациентов с истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	
TotQRSF, мс	128,0 [124,4; 129,0]	91,5 [86,5; 92,2]	<b>U=7,5, P&lt;0,001</b>
RMS40, мкВ	20,0 [19,9; 22,9]	65,5 [52,9; 65,8]	<b>U=31,5, P&lt;0,001</b>
LAS40, мс	40,0 [39,6; 44,6]	16,5 [16,3; 20,4]	<b>U=36,5, P&lt;0,001</b>

Анализ ППЖ по стадиям ИП показал прогрессирующее ухудшение всех трех изучаемых параметров по мере нарастания тяжести заболевания (табл. 14).



Таблица 14 - Поздние потенциалы желудочков в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
TotQRSF, мс	124,9 [124,4; 125,0] P <sub>0-1</sub> =0,001	126,0 [124,8; 128,3] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	128,5 [125,64; 129,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,005	91,5 [86,5; 92,2]	<b>H=89,8, P=0,001</b>
RMS40, мкВ	21,5 [22,9; 20,9] P <sub>1-2</sub> =0,001	20,3 [19,9; 21,9] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	19,9 [19,8; 20,4] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,006 P <sub>2-3</sub> =0,001	65,5 [52,9; 65,8]	<b>H=84,4, P=0,001</b>
LAS40, мс	39,9 [39,6; 40,6] P <sub>1-2</sub> =0,001	42,3 [41,1; 43,5] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	44,0 [40,6; 44,6] P <sub>0-3</sub> =0,015 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,006	16,5 [16,3; 20,4]	<b>H=73,7, P=0,001</b>

Примечания: P<sub>0-1</sub> – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии; P<sub>0-2</sub> – между контролем и группой больных ИП IIА стадии; P<sub>0-3</sub>–между контролем и группой больных ИП IIБ стадии; P<sub>1-2</sub> – между группами больных ИП I и IIА стадий; P<sub>1-3</sub>– между группами больных ИП I и IIБ стадий; P<sub>2-3</sub>– между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

Таким образом, у пациентов с истинной полицитемией преобладают желудочковые экстрасистолы более высоких градаций, имеется повышение продолжительности интервала QTс по мере увеличения стадии истинной полицитемии, снижение параметров общей вариабельности ритма сердца, с тенденцией к увеличению параметров симпатической активности и уменьшением показателей, характеризующих парасимпатические влияния, а также, чаще регистрируются поздние потенциалы желудочков.

### **3.2. Параметры суточного мониторинга артериального давления у больных с истинной полицитемией**

В исследовании приняли участие 63 пациента с истинной полицитемией I-IIБ стадии (27 мужчин и 36 женщин) и 52 здоровых человека. С целью определения наличия и особенностей артериальной гипертензии всем обследуемым выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате «Кардиотехника-04-3РМ» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия) в течение 23,0 [22,1; 23,9] часов. Анализировали показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), показатели суточного ритма по степени ночного снижения АД (СНС), определяли тип суточного профиля АД: нормальная СНС (диппер), недостаточная СНС (нон-диппер), избыточная (овер-диппер), устойчивое повышение ночного АД (найтпикер). Для количественной оценки длительности повышения АД в течение суток использовали индексы времени (ИВ).

При анализе максимального систолического АД за сутки (САД макс) была выявлена тенденция к увеличению этого показателя у пациентов с ИП, хотя не было достигнуто статистически значимой разницы по сравнению с контролем ( $P=0,21$ ) (табл. 15). Аналогично вел себя показатель максимального диастолического АД за сутки (ДАД макс) ( $P=0,88$ ).

Таблица 15 - Параметры суточного мониторинга артериального давления у пациентов с истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметр	1 группа, Больные истинной полицитемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
САД макс (сут)	171,0 [163,2; 174,1]	151,0 [132,8; 152,5]	U=421,0, P=0,21
ДАД макс (сут)	98,0 [95,7; 107,4]	92,0 [90,6; 95,1]	U=508,0, P=0,88
САД мин (сут)	112,5 [101,8; 114,5]	84,5 [81,3; 88,8]	<b>U=220,5, P&lt;0,001</b>
ДАД мин (сут)	51,0 [50,4; 62,2]	44,5 [42,0; 45,9]	<b>U=333,5, P=0,019</b>
САД ср днем	140,0 [137,3; 145,7]	124,0 [123,7; 127,5]	<b>U=210,5, P&lt;0,001</b>
ДАД ср днем	84,5 [75,6; 86,9]	68,2 [61,0; 70,6]	U=379,6, P=0,08
САД ср ночью	85,0 [80,6; 85,3]	71,5 [71,2; 73,4]	<b>U=157,5, P&lt;0,001</b>
ДАД ср ночью	82,5 [76,7; 83,9]	62,0 [61,0; 63,9]	<b>U=161,5, P&lt;0,001</b>
Степень ночного снижения САД	14,5 [9,4; 22,5]	10,5 [9,3; 21,5]	<b>U= 365,5, P=0,05</b>
Степень ночного снижения ДАД	21,0 [17,4; 36,9]	12,5 [12,4; 15,3]	<b>U= 359,5, P=0,04</b>
ИВ гипертензии САД днем, %	26,5 [19,1; 28,2]	12,0 [10,9; 19,9]	<b>U=286,5, P=0,003</b>
ИВ гипертензии САД ночью, %	43,0 [24,9; 50,9]	23,3 [20,5; 25,0]	<b>U=421,0, P=0,021</b>
ИВ гипертензии ДАД днем, %	11,5 [10,2; 22,2]	4,5 [4,1; 6,7]	U=449,5, P=0,36
ИВ гипертензии ДАД ночью, %	15,0 [14,8; 25,3]	4,5 [4,4; 9,8]	<b>U=312,5, P=0,006</b>
ИВ гипотонии САД днем, %	12,0 [10,8; 18,0]	5,0 [4,7; 7,2]	<b>U=327,0, P=0,013</b>

Продолжение таблицы 15.

Параметр	1 группа, Больные истинной полициемией, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
ИВ гипотонии САД ночью, %	12,0 [10,1; 17,7]	3,4 [3,3; 6,5]	<b>U=290,5, P=0,002</b>
ИВ гипотонии ДАД днем, %	19,5 [16,8; 25,1]	12,0 [11,7; 17,2]	U=404,0, P=0,14
ИВ гипотонии ДАД ночью, %	18,0 [14,9; 22,2]	7,0 [6,5; 10,4]	<b>U=295,0, P=0,004</b>
Величина утр-го подъема САД	36,5 [25,4; 42,1]	20,0 [19,5; 33,0]	U=496,5, P=0,76
Величина утр-го подъема ДАД	16,0 [15,3; 27,3]	14,0 [13,7; 23,9]	U=516,0, P=0,96
Скорость утр-го подъема САД	13,0 [12,3; 21,2]	6,0 [5,2; 10,4]	<b>U=455,0, P=0,041</b>
Скорость утр-го подъема ДАД	11,0 [10,6; 20,1]	9,0 [6,0; 15,6]	U=502,0, P=0,82

Параметры минимального систолического и диастолического АД за сутки (САД мин, ДАД мин) были достоверно выше в группе больных по сравнению с контролем, однако оставались в пределах нормальных референсных значений (табл. 15). Среднедневное САД (САД ср днем) превышало показатель контроля на 12,9% ( $p < 0,001$ ), среднедневное ДАД – не различалось в группах, хотя имелась тенденция к его увеличению у больных ИП ( $P=0,08$ ). Средненочные САД и ДАД у пациентов с ИП были выше показателей здоровых лиц на 18,9% и 33%, соответственно ( $P < 0,001$ ).

Степень ночного снижения ДАД оказалась выше в 1,7 раза в группе больных, чем в группе контроля ( $P=0,04$ ). Индексы времени (ИВ) гипертензии за счет САД днем и ночью, за счет ДАД ночью у больных ИП превышали параметры здоровых лиц в 2,2 ( $P=0,003$ ), 1,8 ( $P=0,021$ ) и 3,3 ( $P=0,006$ ) раза, соответственно. Полученные данные указывают на лабильную систолическую АГ в дневное время и преимущественно

лабильную систоло-диастолическую АГ в ночное время у этой категории пациентов. Индексы времени гипотонии САД были ниже в группе здоровых, однако все показатели в обеих группах оставались в пределах нормальных значений. Индекс времени гипотонии ДАД в ночное время у больных ИП превышал в 2,6 раза группу контроля.

Величины утреннего подъема САД и ДАД не различались в группах, в то время как скорость утреннего подъема САД была выше в 2,2 раза в группе пациентов с ИП ( $P=0,048$ ).

Представляло интерес изучить основные параметры СМАД в зависимости от стадии ИП, подобных работ в литературе мало. Ранее в исследовании нами было показано, что максимальное за сутки САД и ДАД прогрессивно увеличивалось от I стадии ИП ко IIБ стадии, и было выше, чем у здоровых, среднесуточное САД и ДАД было в пределах нормальных значений только у пациентов с I стадией ИП (хотя и значимо выше, чем в контроле), а у больных ИП IIА стадии достоверно возрастало, и еще больше увеличивалось у пациентов со IIБ стадией. Таким образом, пациенты с I стадией ИП в нашем исследовании не имели АГ, в то время как больные со IIА и IIБ стадиями были гипертониками [24, 25].

Учитывая значимые изменения параметров СМАД у пациентов с ИП, представляло интерес выявить частоту встречаемости артериальной гипертензии, нарушений variability, скорости подъема и степени ночного снижения артериального давления у пациентов с полицитемией (табл. 16). Как видно из таблицы 2, у 47,6% пациентов с ИП встречалась систолическая АГ в дневное время, при этом лабильная АГ в 20,6% случаев, стабильная АГ – в 27% случаев ( $P=0,012$ ). Диастолическая АГ в дневное время регистрировалась у больных ИП в 30,1% случаев, в ночное время – в 34,9% случаев. У остальных пациентов по индексу времени выявлялась нормотония.

Таблица 16 - Частота встречаемости артериальной гипертензии, нарушений  
 variability, скорости подъема и степени ночного снижения давления у  
 пациентов с полицитемией

Параметры исследования		Исследуемые группы		Тестовая статистика
		1 группа, n=63	2 группа, n=52	
		Больные ИП	контроль	
Нормотония		52,4% (33/63)	96,2% (50/52)	$\chi^2=4,19$ , df=1, P=0,012
Артериальная гипертензия за счет САД днем	Лабильная	20,6% (13/63)	3,8% (2/52)	
	Стабильная	27,0% (17/63)	0% (0/52)	
Нормотония		52,4% (33/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2=5,15$ , df=2, P=0,08
Артериальная гипертензия за счет САД ночью	Лабильная	25,4% (16/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	22,2% (14/63)	0% (0/52)	
Нормотония		69,8% (44/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2=6,2$ , df=2, P=0,03, V=0,31
Артериальная гипертензия за счет ДАД днем	Лабильная	23,8% (15/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	6,3% (4/63)	0% (0/52)	
Нормотония		65,1% (41/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2=14,02$ , df=2, P=0,001, V=0,44
Артериальная гипертензия за счет ДАД ночью	Лабильная	28,6% (18/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	6,3% (4/63)	0% (0/52)	
Повышение variability САД в дневное и ночное время (V=0,27,OR=4,0 [95 % ДИ 1,18-13,59], p<0,05)		79,4% (50/63)	50% (26/52)	$\chi^2=5,35$ , df=1, P<0,002
Повышение variability ДАД в дневное и ночное время (V=0,5,OR=11,8, [95 % ДИ33,0-37,55], p<0,05)		74,6% (47/63)	21,2% (11/52)	$\chi^2=18,15$ , df=1, P<0,001
Увеличение скорости утреннего подъема САД		79,4% (50/63)	19,2% (10/52)	$\chi^2=1,24$ , df=2, P=0,014
Увеличение скорости утреннего подъема ДАД		100,0% (63/63)	88,5% (46/52)	$\chi^2=0,35$ , df=1, P=0,56
Степень ночного снижения САД	Нормальная	30,2% (19/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2=2,74$ , df=2, P=0,25
	Избыточная	44,4% (28/63)	7,7% (4/52)	
	Недостаточная	25,4% (16/63)	0% (0/52)	
Степень ночного снижения ДАД (V=0,46)	Нормальная	20,6% (13/63)	96,2% (50/52)	$\chi^2=15,17$ , df=2, P<0,001
	Избыточная	79,4% (50/63)	3,8% (2/52)	
	Недостаточная	0% (0/63)	0% (0/52)	

Вариабельность САД в дневное и ночное время в 1,6 раза ( $P < 0,002$ ), а вариабельность ДАД – в 3,5 раза ( $P < 0,001$ ) чаще регистрировалась в группе больных ИП по сравнению со здоровыми лицами (табл. 16).

Увеличение скорости утреннего подъема САД встречалось в группе больных в 4 раза чаще, чем в контроле ( $P < 0,014$ ).

По степени ночного снижения АД среди пациентов с ИП нами были выделены типы суточного профиля АД: дипперы (СНС 10-20%) составили 30,2% (19/63) больных, овер-дипперы (СНС  $> 20\%$ ) составили 44,4% (28/63) больных и нон-дипперы (СНС  $< 10\%$ ) – 25,4% (16/63) больных. Найтпикеры (подъем АД ночью) в нашем исследовании не встретились (табл. 16).

При изучении частоты встречаемости АГ у больных ИП установлено, что пациенты с I стадией ИП не имели АГ, со II стадией – АГ имели 73,9% (17 пациентов) и со III стадией – АГ имели 100% (13 пациентов) ( $P < 0,05$ ). Всего в исследовании с АГ было 47,6% пациентов с ИП. Наши данные сопоставимы с результатами других исследователей, которые указывают на то, что примерно половина больных ИП страдают АГ. Мы не ставили целью уточнять генез АГ (эссенциальная или симптоматическая), вероятно, оба варианта присутствовали у больных в нашей работе. По цифрам среднесуточного АД (систолического и диастолического) у пациентов с ИП установлена I степень АГ. С учетом поражения органов-мишеней – гипертрофии ЛЖ (по данным ЭхоКГ), утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий  $> 0,9$  мм и/или наличия в них атеросклеротических бляшек по данным эхоангиографии, отсутствия ассоциированных клинических состояний, имела место II стадия АГ у пациентов ИП в нашем исследовании. По классификации категорий риска сердечно-сосудистых осложнений в нашем исследовании пациенты имели I степень АГ, 1-2 фактора риска, поражение органов-мишеней и не имели ассоциированных клинических состояний, что указывает на умеренный сердечно-сосудистый риск (риск 2).

Из результатов, приведенных в таблице 17, следует, что среди изучаемых нами диагностических параметров 5 показателей: индексы

времени САД и ДАД, минимальные за сутки САД и ДАД, и степень ночного снижения ДАД были статистически значимо связаны с риском развития ДДЛЖ у данной категории больных, и по данным ROC-анализа обладали достаточной чувствительностью и специфичностью [26, 54, 55].

Таблица 17 - Информативность пороговых значений параметров суточного мониторирования артериального давления в диагностике поражения сердца при истинной полицитемии

Параметры	Порог	Sensitivity	Specificity	AUC	Значимость
ИВ гипертензии САД днем, %	$\geq 22,5$	0,90	0,60	0,72, (95% ДИ 0,60-0,85)	<b>P=0,003</b>
ИВ гипертензии ДАД ночью, %	$\geq 20,5$	0,70	0,75	0,72, (95% ДИ 0,59-0,85)	<b>P&lt;0,05</b>
САД мин (сут)	$\geq 113,5$	0,50	1,0	0,79, (95% ДИ 0,65-0,92)	<b>P&lt;0,001</b>
ДАД мин (сут)	$\geq 56$	0,45	0,92	0,68, (95% ДИ 0,52-0,84)	<b>P=0,02</b>
Степень ночного снижения ДАД	$\geq 14,5$	0,75	0,60	0,65, (95% ДИ 0,50-0,80)	<b>P=0,04</b>

Примечание: AUC (англ. Area Under Curve, площадь под кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (должен быть больше 0,5);

Se чувствительность (Sensitivity),  $Se = 100 \% \times TP/D = 100 \% \times TP/(TP+FN)$ , где Se (Sensitivity) – чувствительность, %, TP (True Positives) – истинно положительные (верно классифицированные положительные) результаты, D – общее число подтвержденных случаев заболевания (положительного результата), FN (False Negatives) – ложно отрицательные (неверно классифицированные положительные) результаты;

Sp специфичность (Specificity),  $Sp = 100 \% \times TN/D = 100 \% \times TN/(TN+FP)$ , где Sp (Specificity) – специфичность, %, TN (True Negatives) – истинно отрицательные (верно, классифицированные отрицательные) результаты, D – общее число неподтвержденных случаев заболевания (отрицательного результата), FP (False Positives) ложноположительные (неверно классифицированные отрицательные) результаты.

Таким образом, почти у половины пациентов с ИП выявлена артериальная гипертензия. При этом в дневное время наблюдалась лабильная систолическая АГ, в ночное время – преимущественно лабильная систоло-



диастолическая АГ с высокой скоростью утреннего подъема САД и ДАД. У 69,8% больных ИП регистрировались патологические типы суточного профиля АД: овер-дипперы и нон-дипперы.

### **3.3. Структурно-функциональные показатели сердца, параметры деформации миокарда левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией**

Для изучения структурно-функциональных особенностей миокарда у 63 пациентов (27 мужчин и 36 женщин) с диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии и 52 здоровых лиц контрольной группы было проведено эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, оценка деформации миокарда ЛЖ методом global longitudinal strain (GLS), circumferential strain с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Philips» датчиками X5-1, L12-3, C5-1, по общепринятой методике, в шести последовательных сердечных циклах. Измерения проводились трижды, после чего вычислялось среднее значение соответствующего параметра.

При анализе показателей эхокардиографии было установлено, что у пациентов с полицитемией отмечается увеличение поперечного размера ЛП в 1,10 [1,06; 1,10] раза ( $P=0,001$ ), площади ЛП – в 1,35 [1,20; 1,42] раза ( $p=0,001$ ), индексированного объема ЛП – на 6,4 % ( $P=0,03$ ), продольного размера ПП – в 1,06 [1,01; 1,24] раза ( $P=0,047$ ) и объема ПП – в 1,5 [1,3; 1,64] раза ( $P<0,001$ ) по сравнению с группой контроля (табл. 18). Конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в 1,12 [1,01; 1,17] раза ( $P=0,008$ ) превышал группу здоровых лиц. Остальные линейные и объемные параметры сердца достоверно не различались. Таким образом, у пациентов с истинной полицитемией наблюдается увеличение правых и левых камер сердца, что может свидетельствовать о наличии повышенного давления в полостях желудочков сердца.

При сравнении толщины МЖП, задней стенки ЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЖЛ) статистически значимых различий в группах выявлено не было (табл. 18). Однако, у 13 (20,6%) больных с ИП регистрировалась изолированная незначительная гипертрофия МЖП с толщиной 12-13,5 мм.

Анализ массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) показал, что у пациентов с ИП данный параметр в 1,63 [1,66; 1,95] раза превышает показатель группы контроля ( $P=0,001$ ), а индекс ММЛЖ – в 2,07 [1,79; 2,39] раза ( $P=0,001$ ) (табл. 18). Скорость трикуспидальной регургитации в группах достоверно не различалась. Диаметр легочной артерии у больных ИП на 11,7% превышал группу контроля.

Относительно небольшой процент больных с гипертрофией ЛЖ в нашей работе объясняется тем, что в исследовании участвовали больные с начальными стадиями ИП (I-IIБ), и не включались пациенты с III стадией, в которой чаще встречаются лица с артериальной гипертензией и с более высокой степенью и стадией АГ в силу большего стажа болезни, более выраженной эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании частота АГ составила 47,6% (30 больных). Увеличение вязкости крови у больных ИП, объема циркулирующей крови, склонность к микротромбообразованию в сосудах сердца и тканей, гипоксическое повреждение тканей способствуют развитию симпатотонии, что повышает риск развития АГ и, как следствие, гипертрофии миокарда ЛЖ.

Таблица 18 - Структурно-функциональные показатели миокарда у больных истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
Объем ЛП, мл	41,5 [40,3; 45,3]	39,0 [37,4; 39,7]	U=384,5, P=0,09
Индексированный объем ЛП мл/м <sup>2</sup>	25,0 [25,5; 29,2]	23,5 [23,5; 23,9]	<b>U=350,5, P=0,03</b>
Площадь ЛП, см <sup>2</sup>	20,5 [19,3; 20,8]	15,2 [14,6; 16,1]	<b>U=175,0, P=0,001</b>
Поперечный размер ЛП, мм	38,5 [37,2; 38,2]	35,0 [34,6; 35,0]	<b>U=243,5, P=0,001</b>
Продольный размер ЛП, мм	42,0 [41,1; 45,1]	41,0 [40,1; 42,5]	U=472,0, P=0,54
Поперечный размер ПП, мм	40,0 [39,9; 45,9]	38,0 [37,2; 39,4]	U=381,5, P=0,08
Продольный размер ПП, мм	50,0 [49,7; 58,0]	47,0 [46,5; 49,0]	U=362,0, P=0,047
Индексированный объем ПП мл/м <sup>2</sup>	40,0 [36,8; 41,3]	27,5 [22,0; 27,9]	<b>U=137,0, P&lt;0,001</b>
Диаметр нижней полой вены, мм	18,0 [16,8; 18,9]	16,0 [16,0; 17,0]	U=514,0, P=0,94
Базально-поперечный размер ПЖ, мм	28,0 [27,7; 31,9]	27,0 [26,5; 27,7]	U=437,0, P=0,29
КДР ЛЖ, мм	50,0 [47,3; 52,2]	48,0 [47,8; 49,9]	U=488,5, P=0,69
КСР ЛЖ, мм	46,5 [43,5; 48,4]	41,5 [41,1; 43,0]	<b>U=308,5, P=0,008</b>
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	53,0 [52,9; 57,7]	56,5 [54,9; 57,3]	U=419,0, P=0,2
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	50,0 [48,4; 51,6]	49,0 [47,4; 49,7]	U=438,5, P=0,3
ТМЖП <sub>д</sub> , мм	11,7 [11,2; 12,1]	11,0 [10,5; 11,3]	U=422,0, P=0,21
ТЗСЛЖ <sub>д</sub> , мм	11,0 [10,7; 11,3]	10,5 [10,1; 10,9]	U=478,0, P=0,59
ОТС ЛЖ, ед	0,44 [0,42; 0,46]	0,43 [0,41; 0,44]	U=501,5, P=0,82
ММЛЖ, г	190,0 [184,5; 216,8]	116,5 [111,1; 128,1]	<b>U=96,0, P=0,001</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	217,0 [206,9; 242,0]	105,0 [101,3; 115,5]	<b>U=24,5, P=0,001</b>
Скорость трикуспидальной регургитации, см/сек	251,0 [241,0; 253,7]	244,0 [242,2; 249,9]	U=423,0, P=0,22
Диаметр легочной артерии, мм	25,7 [21,8; 31,6]	23,0 [22,2; 23,4]	<b>U=116,0, P=0,007</b>

Представляло интерес изучить с какой частотой встречались нарушения структурных параметров сердца у больных ИП в зависимости от стадии заболевания. Как видно из таблицы 19, объемы предсердий увеличивались по мере повышения стадии заболевания. Размер правого

желудочка, масса и индекс массы миокарда ЛЖ, а также диаметр легочной артерии возрастали у пациентов с ИП, начиная со II стадии.

Таблица 19 - Частота нарушений структурных параметров миокарда у больных истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания

Параметры исследования	Исследуемые подгруппы			Тестовая статистика	
	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Критерий Фишера при попарном сравнении
Увеличение объема ЛП	33,3% (9/27)	73,9% (17/23)	100,0% (13/13)	$\chi^2=26,2$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,005$ , $p_{1-2}=0,01$ ; $F_{1-3}=0,001$ , $p_{1-3}<0,001$ ; $F_{2-3}=0,07$ , $p_{2-3}=0,012$ .
Индексированный объем ЛП мл/м <sup>2</sup>	37% (10/27)	78,3% (18/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=28,38$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,004$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0001$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,13$ , $p_{2-3}<0,05$ .
Индексированный объем ПП, мл	44,4% (12/27)	73,9% (17/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=31,43$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,04$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0004$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,06$ , $p_{2-3}<0,05$ .
Базально-поперечный размер ПЖ, мм	51,9% (14/27)	65,2% (15 /23)	100% (13 /13)	$\chi^2=19,91$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,39$ , $p_{1-2}>0,05$ ; $F_{1-3}=0,002$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,03$ , $p_{2-3}<0,05$ .
ММЛЖ, г	55,6% (15/27)	82,6% (19/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=28,23$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,06$ , $p_{1-2}>0,05$ ; $F_{1-3}=0,0003$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,27$ , $p_{2-3}>0,05$ .
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	55,6% (15/27)	78,3% (18/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=27,84$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,1$ , $p_{1-2}>0,05$ ; $F_{1-3}=0,003$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,1$ , $p_{2-3}>0,05$ .
Диаметр легочной артерии, мм	51,8% (14/27)	73,9% (17/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=27,54$ , $p<0,001$	$F_{1-2}=0,1$ , $p_{1-2}>0,05$ ; $F_{1-3}=0,002$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,06$ , $p_{2-3}>0,05$ .

При изучении параметров глобальной диастолической функции (ДФ) желудочков в режиме постоянно-волнового доплера (PW) было установлено увеличение скорости потока атриального наполнения (А) на митральном клапане на 15% и снижение отношения пиковых скоростей (Е/А) в 1,3 раза у больных ИП по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении ДФЛЖ (табл. 20). На трикуспидальном клапане скорости потока быстрого наполнения (Е) и атриального наполнения (А) достоверно отличались от группы здоровых, однако отношение пиковых скоростей (Е/А) в группах не имело статистически значимых различий ( $P=0,26$ ) и было больше 1, что соответствует норме (табл. 20). Тем не менее, показатели времени

изоволюметрического расслабления ПЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT<sub>E</sub>) на трикуспидальном клапане были больше в группе пациентов с ИП, что указывает на возможные нарушения диастолической функции правого желудочка и требует дополнительного изучения методом тканевой доплерографии фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Таблица 20 - Параметры диастолической функции правого и левого желудочков сердца у больных истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
Митральный клапан			
E, см/с	63,0 [61,4; 67,0]	69,0 [65,0; 69,5]	U=406,0, P=0,15
A, см/с	78,0 [74,4; 78,7]	68,0 [66,8; 70,9]	U=255,0, P=0,001
E/A, ед	0,7 [0,7; 0,8]	0,9 [0,9; 1,1]	U=271,1, P=0,002
DT <sub>E</sub> , мс	220,0 [212,0; 229,1]	217,5 [216,3; 230,9]	U=496,0, P=0,76
IVRT, мс	103,5 [97,4; 106,2]	106,5 [106,5; 116,4]	U=434,0, P=0,28
Трикуспидальный клапан			
E, см/с	52,5 [52,1; 54,9]	59,0 [58,1; 60,4]	U=240,0, P=0,001
A, см/с	50,5 [52,4; 54,5]	49,0 [47,3; 49,4]	U=261,5, P=0,001
E/A, ед	1,04 [1,01; 1,20]	1,20 [1,18; 1,21]	U=434,5, P=0,26
DT <sub>E</sub> , мс	254,0 [248,9; 255,8]	229,5 [228,6; 233,6]	U=148,0, P<0,001
IVRT, мс	126,6 [124,8; 126,7]	110,5 [110,3; 112,9]	U=79,5, P<0,001

В нашей работе также были изучены параметры диастолической функции желудочков по стадиям ИП. Как видно из таблицы 21, у больных ИП на митральном клапане скорость потока быстрого наполнения (E) и отношение пиковых скоростей (E/A) прогрессивно снижались по мере увеличения тяжести заболевания от I ко IIБ стадии. Скорость потока атриального наполнения (A), напротив, прогрессивно нарастала от I ко IIБ стадии. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT<sub>E</sub>) оказались достоверно повышенными только при IIБ стадии ИП.

Таблица 21 - Параметры диастолической функции желудочков сердца в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
<b>Митральный клапан</b>					
E, см/с	65,0 [62,6; 67,3] P <sub>0-1</sub> =0,003	60,0 [58,5; 61,0] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,005	58,0 [57,9; 61,2] P <sub>0-3</sub> =0,013 P <sub>1-3</sub> =0,015 P <sub>2-3</sub> =0,003	69,0 [65,0; 69,5]	<b>H=19,5, P=0,0001</b>
A, см/с	72,0 [71,1; 75,2] P <sub>0-1</sub> =0,029	78,0 [74,4; 78,7] P <sub>0-2</sub> =0,034 P <sub>1-2</sub> =0,001	82,0 [79,0; 82,3] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001	68,0 [66,8; 70,9]	<b>H=29,0, P=0,0001</b>
E/A, ед	0,91 [0,70; 0,95] P <sub>0-1</sub> =0,008	0,77 [0,72; 0,86] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	0,71 [0,70; 0,83] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,007	1,0 [0,90; 1,15]	<b>H=21,0, P=0,0001</b>
DT <sub>E</sub> , мс	211,0 [209,0; 215,5] P <sub>0-1</sub> =0,051	220,0 [212,5; 228,5] P <sub>0-2</sub> =0,076 P <sub>1-2</sub> =0,211	229,0 [212,0; 229,1] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001	217,5 [216,3; 230,9]	<b>H=54,0, P=0,0001</b>
IVRT, мс	103,5 [97,4; 106,2] P <sub>0-1</sub> =0,615	107,0 [108,1; 118,3] P <sub>0-2</sub> =0,214 P <sub>1-2</sub> =0,057	125,8 [110,8; 127,0] P <sub>0-3</sub> =0,014 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,006	105,0 [103,5; 116,5]	<b>H=26,0, P=0,0001</b>

Продолжение таблицы 21.

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
Трикуспидальный клапан					
E, см/с	53,0 [52,8; 51,1] P <sub>0-1</sub> =0,001	51,5 [51,9; 54,9] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,071	51,0 [50,4;5 1,6] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,221 P <sub>2-3</sub> =0,512	59,0 [58,1; 60,4]	<b>H=37,4, P=0,0001</b>
A, см/с	48,0 [45,9; 47,7] P <sub>0-1</sub> =0,001	52,5 [49,4; 54,5] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	53,0 [50,4; 53,9] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001	49,0 [47,3; 49,4]	<b>H=40,8, P=0,0001</b>
E/A, ед	1,10 [1,01; 1,20] P <sub>0-1</sub> =0,587	0,98 [0,97; 1,10] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	0,96 [0,95; 1,10] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,960	1,20 [1,18; 1,21]	<b>H=9,8, P=0,02</b>
DT <sub>E</sub> , мс	246,0 [245,2; 247,2] P <sub>0-1</sub> =0,001	247,0 [246,1; 251,3] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,577	254,0 [248,9; 255,8] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,002 P <sub>2-3</sub> =0,018	229,5 [228,6; 233,6]	<b>H=46,6, P=0,0001</b>
IVRT, мс	119,3 [119,0; 120,9] P <sub>0-1</sub> =0,001	126,0 [125,2; 126,7] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,002	130,0 [128,2; 130,4] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,006	110,5 [110,3; 112,9]	<b>H=69,5, P=0,0001</b>

Примечания: P<sub>0-1</sub> – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии; P<sub>0-2</sub> – между контролем и группой больных ИП IIА стадии; P<sub>0-3</sub> – между контролем и группой больных ИП IIБ стадии; P<sub>1-2</sub> – между группами больных ИП I и IIА стадий; P<sub>1-3</sub> – между группами больных ИП I и IIБ стадий; P<sub>2-3</sub> – между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

У больных ИП на трикуспидальном клапане скорость потока быстрого наполнения (E) была одинаково снижена во всех группах по сравнению с контролем (табл. 21). Скорость потока атриального наполнения (A)

прогрессивно увеличивалась, начиная со ПА стадии. Отношение пиковых скоростей ( $E/A$ ) у больных с I стадией ИП не отличалось от контроля, а у больных ПАи ПБ стадий – было одинаково повышено по сравнению с контролем и пациентами с начальной стадией ИП. Время замедления раннего диастолического наполнения ПЖ ( $DT_E$ ) было одинаково повышено при I и ПА стадии ИП по сравнению с контролем, и еще больше увеличивалось при ПБ стадии. Время изоволюметрического расслабления ПЖ ( $IVRT$ ) прогрессивно нарастало по мере увеличения тяжести заболевания от I ко ПБ стадии истинной полицитемии. Таким образом, диастолические свойства желудочков сердца страдают уже на ранних стадиях болезни, прогрессируя по мере повышения стадии ИП, максимально выражены у больных со ПБ стадией, и могут использоваться в качестве ранних диагностических критериев поражения сердца у данной категории больных.

Анализ показателей тканевой доплерографии (ТДГ) в точках, соответствующих латеральной и медиальной частям фиброзного кольца митрального клапана, вычисления их среднего значения, показал снижение в группе больных ИП пиковой скорости в раннюю диастолу ( $E_m$ ) в 1,3 раза, по сравнению с группой контроля, увеличение пиковой скорости в позднюю диастолу ( $A_m$ ) в 1,25 раза и снижение отношения скоростей ( $E_m/A_m$ ) в 1,4 раза (табл. 22). Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, снижение показателя  $E_m$  (mean septal and lateral) менее 9 см/с свидетельствует о замедлении расслабления ЛЖ [60, 111]. В нашем исследовании в группе пациентов показатель  $E_m$  не превышал 7,0 [6,3; 7,0] см/с. Значимые изменения выявлены и в латеральной точке фиброзного кольца трикуспидального клапана: уменьшение у больных ИП пиковой скорости в раннюю диастолу ( $E_m$ ) в 1,4 раза, по сравнению со здоровыми лицами, и снижение отношения скоростей ( $E_m/A_m$ ) в 1,6 раза (табл. 22). В группе пациентов показатель  $E_m$  в точке, соответствующей латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана не превышал 8,0 [7,2;



8,0] см/с. Таким образом, выявленные изменения, вероятно, свидетельствует о нарушении функции расслабления левого и правого желудочков сердца у пациентов с ИП. При этом метод тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов позволил выявить статистически значимые различия в скоростных показателях на трикуспидальном клапане в том случае, когда параметры глобальной ДФПЖ были неоднозначно изменены. Следовательно, нарушения параметров тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов могут служить критериями ранней диагностики диастолических расстройств у пациентов с ИП.

Таблица 22 - Показатели диастолической функции фиброзных колец левого и правого желудочков у больных истинной полицитемией,

(Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
<b>Митральный клапан</b>			
Em, см/с TD	7,0 [6,3; 7,0]	9,0 [9,0; 10,1]	<b>U=130,0, P=0,001</b>
Am, см/с TD	15,0 [14,1; 15,3]	12,0 [11,2; 12,1]	<b>U=192,5, P=0,001</b>
Em/Am, едTD	0,7 [0,7; 1,3]	1,0 [1,0; 1,1]	<b>U=124,0, P=0,001</b>
Sm, см/с TD	6,0 [6,0; 6,6]	7,5 [6,7; 7,6]	<b>U=319,0, P=0,01</b>
<b>Трикуспидальный клапан</b>			
Em, см/с TD	8,0 [7,2; 8,0]	11,0 [10,6; 11,5]	<b>U=84,5,0, P=0,001</b>
Am, см/с TD	10,0 [9,8; 10,7]	9,0 [9,0; 9,8]	U=435,0, P=0,28
Em/Am, едTD	0,7 [0,6; 0,7]	1,1 [1,0; 1,1]	<b>U=106,0, P=0,001</b>
Sm, см/с TD	6,0 [5,5; 6,2]	6,0 [5,4; 6,1]	U=511,0, P=0,51

Параметры тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов также были изучены в зависимости от стадии истинной полицитемии (табл. 23). Как видно из таблицы 23, пиковая скорость в раннюю диастолу (Em) на фиброзном кольце митрального клапана прогрессивно снижалась по мере увеличения стадии ИП, и была ниже, чем в контроле у всех больных. Пиковая скорость в позднюю диастолу (Am) была сопоставима с контролем у больных с I стадией ИП и увеличивалась, начиная со IIА стадии ИП. Отношение пиковых скоростей Em/Am прогрессивно снижалось по мере увеличения стадии ИП.

Таблица 23 - Показатели диастолической функции фиброзных колец левого и правого желудочков в зависимости от стадии истинной полицитемии, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
<b>Митральный клапан</b>					
Em, см/с TD	7,2[6,3;7,3] P <sub>0-1</sub> =0,001	6,8[6,3;7,1] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	6,4[6,2;7,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,011	9,0 [9,0; 10,1]	<b>H=64,5, P=0,0001</b>
Am, см/с TD	12,0[12,1; 14,5] P <sub>0-1</sub> =0,001	13,8[13,7; 15,6] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,041	13,9[13,8; 15,3] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,072	9,0 [9,0; 9,8]	<b>H=46,7, P=0,0001</b>
Em/Am, ЕдTD	0,8[0,7;0,8] P <sub>0-1</sub> =0,001	0,7[0,7;0,8] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	0,6[0,6;0,7] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,006 P <sub>2-3</sub> =0,016	1,0 [1,0; 1,1]	<b>H=70,2, P=0,0001</b>
Sm, см/с TD	7,0[5,6;7,3] P <sub>0-1</sub> =0,002	6,6[6,4;7,0] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,012	6,5[5,9;6,8] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,055	7,5[6,7;7,6]	<b>H=40,4, P=0,0001</b>
<b>Трикуспидальный клапан</b>					
Em, см/с TD	8,2[6,9;8,3] P <sub>0-1</sub> =0,001	7,8[7,2;8,1] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,071	7,3[7,2;7,8] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001	11,0 [10,6; 11,5]	<b>H=78,4, P=0,0001</b>
Am, см/с TD	10,3[9,8; 10,5] P <sub>0-1</sub> =0,001	10,8[9,7; 11,5] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,071	11,1[9,8; 11,3] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,002 P <sub>2-3</sub> =0,001	9,0 [9,0; 9,8]	<b>H=7,7, P=0,049</b>
Em/Am, ЕдTD	0,7[0,7;0,7] P <sub>0-1</sub> =0,001	0,7[0,7;0,7] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,062	0,6[0,6;0,0] P <sub>0-3</sub> =0,022 P <sub>1-3</sub> =0,019 P <sub>2-3</sub> =0,007	1,1 [1,0; 1,1]	<b>H=60,7, P=0,0001</b>
Sm, см/с TD	6,1[5,5;6,2] P <sub>0-1</sub> =0,610	6,0[5,6;6,2] P <sub>0-2</sub> =0,072 P <sub>1-2</sub> =0,086	5,6[5,5;6,0] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,003	6,0[5,4;6,1]	<b>H=15,7, P=0,001</b>

Примечания: P<sub>0-1</sub> – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии; P<sub>0-2</sub> – между контролем и группой больных ИП IIА стадии; P<sub>0-3</sub>–между контролем и группой больных ИП IIБ стадии; P<sub>1-2</sub> – между группами больных ИП I и IIА стадий; P<sub>1-3</sub>– между группами больных ИП I и IIБ стадий; P<sub>2-3</sub>– между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

На фиброзном кольце трикуспидального клапана пиковая скорость в раннюю диастолу ( $E_m$ ) прогрессивно снижалась, а пиковая скорость в позднюю диастолу ( $A_m$ ), наоборот, увеличивалась по мере повышения стадии ИП (табл. 23). Отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  статистически значимо было снижено у больных ПБ стадии ИП, по сравнению с контролем и остальными группами пациентов. Таким образом, параметры тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов у больных ИП нарушаются уже на самых ранних стадиях болезни, и могут служить критериями ранней диагностики диастолических расстройств миокарда у этой категории больных.

Представляло интерес выявить частоту встречаемости диастолической дисфункции левого (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДПЖ) при истинной полицитемии. Как видно из таблицы 24, ДДЛЖ у пациентов с ИП регистрировалась в 84,1% случаях, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $V=0,3$ ,  $P=0,01$ ). Частота ДПЖ достоверно не различалась ( $\chi^2=2,78$ ,  $df=1$ ), хотя и имелась тенденция к более частому выявлению ее в группе больных ( $P=0,1$ ).

Таблица 24 - Частота нарушения функции расслабления левого и правого желудочков у больных истинной полицитемией по данным доплер-эхокардиографии

Параметр	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
Нарушение диастолической функции левого желудочка	84,1 % (53/63)	51,9 % (27/52)	$\chi^2=6,65$ , $df=1$ , $P=0,01$
Нарушение диастолической функции правого желудочка	15,9 % (10/63)	3,8 % (2/52)	$\chi^2=2,78$ , $df=1$ , $P=0,1$

При анализе частоты диастолической дисфункции желудочков по стадиям ИП было установлено, что частота ДДЛЖ прогрессивно нарастала

по мере повышения стадии ИП, а ДДПЖ отсутствовала у больных с начальной полицитемией, и лишь начиная со ПА стадии ее частота увеличивалась (табл. 25).

В результате проведенного ROC-анализа, исходя из оценки факторов риска, можно предположить, что наличие ИП сопровождается 5-ти кратным увеличением риска развития нарушений диастолической функции левого желудочка (OR=5,25 [95 % ДИ 1,37-20,09] P=0,01).

Таблица 25 - Частота диастолической дисфункции левого и правого желудочков в зависимости от стадии истинной полицитемии

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП ПА стадии, n=23	Больные ИП ПБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
Нарушение диастолической функции левого желудочка	70,4% (19/27)	91,3% (21/23)	100% (13/13)	51,9% (27/52)	$\chi^2=20,77$ , <b>df=3</b> , <b>P&lt;0,001</b>
Нарушение диастолической функции правого желудочка	0% (0/27)	17,4% (4/23)	46,2% (6/13)	3,8% (2/52)	$\chi^2=35,37$ , <b>df=3</b> , <b>P&lt;0,001</b>

Учитывая значимые нарушения релаксации миокарда у пациентов с ИП, представляло интерес исследование систолической функции сердца у данной категории больных. Так, нами была подробно изучена сократительная функция левого желудочка и фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца. Как видно из таблицы 26, фракция выброса и систолическое укорочение не различались в исследуемых группах. Систолические скорости в точках митрального и трикуспидального клапанов сердца у больных ИП также достоверно не различались (табл. 23).

Для более точной оценки сократимости ЛЖ в нашем исследовании была изучена глобальная продольная деформация (GLS) ЛЖ, полученная с помощью отслеживания спеклов, для обеспечения количественного анализа

продольной функции ЛЖ [20]. GLS является точным методом для раннего выявления субклинических изменений продольной функции ЛЖ, которые возникают еще до нарушения фракции выброса ЛЖ [133, 144, 146]. GLS продемонстрировала высокую осуществимость и воспроизводимость в клинических условиях, обладает дополнительной прогностической ценностью у пациентов, проходящих эхокардиографию для определения функции ЛЖ в покое. При изучении GLS левого желудочка в четырех-, трех-, двухкамерных позициях, общей GLS (4 LS, 3 LS, 2 LS, GLS) у больных ИП были получены сниженные значения по сравнению с контролем (табл. 26). Аналогичные результаты были установлены при обработке общей циркулярной деформации ЛЖ (SAX общий, P=0,003; SAX средний, P=0,006).

Таблица 26 - Параметры глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	1 группа, Больные ИП, n=63	2 группа, Контроль, n=52	Тестовая статистика
Фракция выброса, %	69,5 [65,0; 70,1]	67,5 [66,9; 70,1]	U=496,0, P=0,76
Систолическое укорочение, %	41,5 [37,4; 42,4]	37,5 [37,5; 40,0]	U=456,5, P=0,42
4 LS, %	-12,0 [-16,0; -14,3]	-19,0 [-21,4; -18,6]	<b>U=115,0, P=0,001</b>
2 LS, %	-12,0 [-13,9; -11,6]	-18,7 [-21,0; -18,3]	<b>U=71,0, P&lt;0,001</b>
3 LS, %	-10,1 [-13,3; -10,1]	-18,6 [-21,4; -17,8]	<b>U=104,0, P&lt;0,001</b>
GLS, %	-12,4 [-13,6; -11,2]	-19,0 [-21,3; -18,8]	<b>U=62,5, P&lt;0,001</b>
SAX базальный, %	-21,3 [-23,4; -19,4]	-23,3 [-24,1; -22,4]	<b>U=420,0, P=0,21</b>
SAX средний, %	-19,6 [-23,4; -18,7]	-23,6 [-24,7; -21,2]	<b>U=371,5, P=0,006</b>
SAX апикальный, %	-22,3 [-24,2; -20,4]	-24,2 [-24,8; -23,0]	U=447,5, P=0,36
SAX общий, %	-20,2 [-23,1; -19,6]	-24,8 [-25,2 -23,7]	<b>U=342,5, P=0,003</b>

Нами также были исследованы общая сократительная функция левого желудочка (фракция выброса и систолическое укорочение), систолические скорости движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца (методом тканевой доплерографии) и параметры глобальной продольной и

циркулярной деформации левого желудочка в зависимости от стадии ИП. Как видно из таблицы 27, фракция выброса не различалась в исследуемых группах больных, систолическое укорочение было повышено в группе с начальной стадией ИП по сравнению с контролем и ПБ группами, хотя и не выходило за пределы нормальных значений. Систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана оказалась снижена у всех больных ИП, особенно при ПА и ПБ стадиях, а скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана – снижена только при ПБ стадии (табл. 23). Всего систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана была снижена у 48,1% (13 больных) с I стадией ИП, у 78,3% (18 больных) – со ПА стадией ИП и у 84,6% (11 больных) – со ПБ стадией ИП. Выявленные изменения, вероятно, свидетельствуют о начальных нарушениях сократительной функции желудочков сердца у больных ИП.

Таблица 27 - Параметры глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка в зависимости от стадии истинной полицитемией, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП ПА стадии, n=23	Больные ИП ПБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
Фракция выброса, %	70,0 [69,9;70,8] P <sub>0-1</sub> =0,062	69,5 [67,8;70,3] P <sub>0-2</sub> =0,567 P <sub>1-2</sub> =0,071	67,0 [65,0;70,4] P <sub>0-3</sub> =0,061 P <sub>1-3</sub> =0,077 P <sub>2-3</sub> =0,560	67,5[66,9; 70,1]	H=4,8, P=0,2
Систолическое укорочение, %	41,5 [40,6;44,7] P <sub>0-1</sub> =0,001	39,4 [37,2;43,1] P <sub>0-2</sub> =0,550 P <sub>1-2</sub> =0,071	38,2 [37,4;42,1] P <sub>0-3</sub> =0,083 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,061	37,5[37,5; 40,0]	<b>H=12,7, P=0,005</b>
4 LS, %	-16,3 [-17,5; -16,7] P <sub>0-1</sub> =0,001	-12,9 [-13,7; -8,3] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	-9,6 [-11,9; -9,9] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,016	-19,0 [-21,4; -18,6]	<b>H=71,5, P=0,0001</b>

Продолжение таблицы 27.

Параметры исследования	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
2 LS, %	-14,7 [-16,7; -13,8] P <sub>0-1</sub> =0,001	-12,8 [-14,2; -12,9] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,001	-9,5 [-11,0; -9,8] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,008 P <sub>2-3</sub> =0,025	-18,7 [-21,0; -18,3]	<b>H=72,1, P=0,0001</b>
3 LS, %	-14,1 [-14,2; -12,0] P <sub>0-1</sub> =0,001	-13,0 [-15,2; -13,5] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,061	-7,4 [-9,6; -8,6] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,031	-18,6 [-21,4; -17,8]	<b>H=70,1, P=0,0001</b>
GLS, %	-14,5 [-15,8; -14,6] P <sub>0-1</sub> =0,001	-14,7 [-15,4; -13,4] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,053	-8,6 [-10,6; -8,9] P <sub>0-3</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> =0,004 P <sub>2-3</sub> =0,020	-19,0 [-21,3; -18,8]	<b>H=75,4, P=0,0001</b>
SAX базальный, %	-23,6 [-23,9; -21,0] P <sub>0-1</sub> =0,001	-18,9 [-19,2; -16,6] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,007	-16,5 [-17,6; -16,3] P <sub>0-3</sub> =0,014 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,004	-23,3 [-24,1; -22,4]	<b>H=36,2, P=0,0001</b>
SAX средний, %	-22,2 [-22,9; -21,9] P <sub>0-1</sub> =0,001	-15,2 [-17,0; 14,5] P <sub>0-2</sub> =0,001 P <sub>1-2</sub> =0,038	-13,7 [-15,0; 13,5] P <sub>0-3</sub> =0,013 P <sub>1-3</sub> =0,001 P <sub>2-3</sub> =0,002	-23,6 [-24,7; -21,2]	<b>H=44,0, P=0,0001</b>
SAX апикальный, %	-21,0 [-26,3; -20,2] P <sub>0-1</sub> =0,001	-18,6 [-21,0; -18,0] P <sub>0-2</sub> =0,003 P <sub>1-2</sub> =0,019	-15,3 [-17,3; -15,2] P <sub>0-3</sub> =0,007 P <sub>1-3</sub> =0,003 P <sub>2-3</sub> =0,039	-24,2 [-24,8; -23,0]	<b>H=26,8, P=0,0001</b>
SAX общий, %	-23,6 [-25,5; -20,0] P <sub>0-1</sub> =0,059	-19,7 [-21,7; -19,3] P <sub>0-2</sub> =0,017 P <sub>1-2</sub> =0,009	-13,6 [-26,9; -13,5] P <sub>0-2</sub> =0,021 P <sub>1-2</sub> =0,038	-24,8 [-25,2; -23,7]	<b>H=35,0, P=0,0001</b>

Примечания к таблице 27:  $P_{0-1}$  – статистическая значимость различий между контролем и группой больных ИП I стадии;  $P_{0-2}$  – между контролем и группой больных ИП IIА стадии;  $P_{0-3}$  – между контролем и группой больных ИП IIБ стадии;  $P_{1-2}$  – между группами больных ИП I и IIА стадий;  $P_{1-3}$  – между группами больных ИП I и IIБ стадий;  $P_{2-3}$  – между группами больных ИП IIА и IIБ стадий.

Частота нарушений глобальной продольной и циркулярной сократимости миокарда у больных ИП в зависимости от стадии заболевания представлена в таблице 28.

Всего параметры продольной и циркулярной деформации ЛЖ оказались снижены у 92,6% больных с I стадией ИП и у 100% пациентов со IIА и IIБ стадиями.

Таблица 28 - Частота нарушений структурных параметров миокарда у больных истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания

Параметры исследования	Исследуемые подгруппы			Тестовая статистика	
	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Критерий Фишера при попарном сравнении
Снижение 4 LS, %	37% (10/27)	60,9% (14/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=53,88$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,15$ , $p_{1-2}>0,01$ ; $F_{1-3}=0,0001$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,01$ , $p_{2-3}<0,05$ .
2 LS, %	33,3% (9/27)	69,6% (16/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=46,51$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,022$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,00008$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,03$ , $p_{2-3}<0,05$ .
3 LS, %	29,6% (8/27)	69,6% (16 /23)	100% (13 /13)	$\chi^2=44,9$ $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,009$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0002$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,03$ , $p_{2-3}<0,05$ .
GLS, %	44,4% (12/27)	78,3% (18 /23)	100% (13 /13)	$\chi^2=49,20$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,02$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0004$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,13$ , $p_{2-3}>0,05$ .
SAX базальный, %	29,6% (8/27)	65,2% (15 /23)	100% (13 /13)	$\chi^2=45,31$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,021$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0002$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,031$ , $p_{2-3}<0,05$ .
SAX средний, %	22,2% (6/27)	69,6% (16 /23)	100% (13 /13)	$\chi^2=53,03$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,001$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0001$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,034$ , $p_{2-3}<0,05$ .
SAX апикальный, %	44,4% (12/27)	73,9% (17/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=50,36$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,047$ , $p_{1-2}<0,05$ ; $F_{1-3}=0,0004$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,067$ , $p_{2-3}>0,05$ .
SAX общий, %	48,1% (13/27)	69,6% (16/23)	100% (13 /13)	$\chi^2=54,38$ , $p<0,001$ .	$F_{1-2}=0,157$ , $p_{1-2}>0,05$ ; $F_{1-3}=0,001$ , $p_{1-3}<0,05$ ; $F_{2-3}=0,034$ , $p_{2-3}<0,05$ .



Таким образом, выявленные изменения параметров деформации ЛЖ свидетельствуют о нарушении его сократительной функции у больных ИП. Данный метод позволил обнаружить нарушения продольной функции ЛЖ у пациентов с полицитемией на начальной стадии, когда глобальная сократительная функция не страдает, что диктует целесообразность применения параметров GLS в качестве маркеров ранней доклинической диагностики систолической дисфункции у данной категории больных.

Наряду с оценкой систолической и диастолической функций миокарда, представляло интерес изучение наличия легочной гипертензии у пациентов с ИП. Так, при расчете систолического давления в легочной артерии (по градиенту трикуспидальной регургитации) и среднего давления в легочной артерии (по методу Kitabatake) у пациентов с ИП были выявлены признаки легочной гипертензии, которая встречалась у 25 (39,7 %) больных ( $V=0,34$ ,  $P=0,016$ ). Учитывая, что полученные при проведении тканевой доплер-эхокардиографии фиброзных колец показатели  $E/E_m$  митрального и трикуспидального клапанов составили  $<10$  см/с (7-8 см/с), можно предположить наличие артериальной легочной гипертензии (прекапиллярной) у больных полицитемией.

Была изучена частота и выраженность легочной гипертензии по стадиям ИП (табл. 29).

Таблица 29 - Частота встречаемости легочной гипертензии в зависимости от стадии истинной полицитемии

Показатели	Больные ИП I стадии, n=27	Больные ИП IIА стадии, n=23	Больные ИП IIБ стадии, n=13	Контроль, n=52	Тестовая статистика
Отсутствие легочной гипертензии	88,9% (24/27)	52,2% (12/23)	15,4% (3/13)	77,0% (40/52)	$\chi^2=49,06$ , $df=3$ , $P<0,001$
Признаки незначительной (сомнительной) легочной гипертензии	11,1% (3/27)	39,1% (9/23)	27,1% (3/13)	23,0% (12/52)	
Признаки умеренной легочной гипертензии	0,0% (0/27)	8,7% (2/23)	61,6% (8/13)	0,0% (0/52)	

Установлено, что легочная гипертензия регистрировалась преимущественно у больных со IIА (47,8%) и IIБ (88,7%) стадиями ИП, при этом у пациентов со IIА стадией преобладала незначительная ЛГ, а у больных IIБ стадии – умеренная ЛГ (табл. 29).

На основании всех полученных в нашем исследовании данных был выполнен ROC-анализ с целью определить и сравнить чувствительность и специфичность изучаемых диагностических методов для подтверждения поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией [26, 54, 55]. В результате проведенного ROC-анализа наиболее информативными показателями явились параметры, отражающие состояние фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов сердца (табл. 30).

Таблица 30 - Информативность пороговых значений параметров диастолической функции желудочков при проведении тканевой доплерографии в диагностике поражения сердца при истинной полицитемии

Параметры	Порог	Sensitivity	Specificity	AUC	Значимость
<b>Митральный клапан</b>					
A, см/с	≥ 74,5	0,7	0,79	0,76 (95 % ДИ 0,63-0,88)	<b>P=0,001</b>
E/A, ед	≤ 0,85	0,8	0,67	0,74 (95 % ДИ 0,60-0,87)	<b>P=0,002</b>
Em, см/сTD	≤ 8,5	1,0	0,63	0,87 (95% ДИ 0,80-0,95)	<b>P&lt;0,001</b>
Am, см/с TD	≥ 13,5	0,65	0,83	0,82 (95 % ДИ 0,71-0,92)	<b>P&lt;0,001</b>
Em/AmTD	≤ 0,85	0,85	0,81	0,88 (95 % ДИ 0,78-0,98)	<b>P&lt;0,001</b>
Sm, см/с TD	≤ 7,5	0,9	0,48	0,69 (95 % ДИ 0,57-0,81)	<b>P&lt;0,001</b>
<b>Трикуспидальный клапан</b>					
E, см/с	≤ 57,5	0,85	0,60	0,77 (95 % ДИ 0,65-0,88)	<b>P&lt;0,001</b>
A, см/с	≥ 49,5	0,60	0,79	0,75 (95 % ДИ 0,63-0,87)	<b>P=0,001</b>
DTE, мс	≥ 236,5	0,95	0,73	0,86 (95 % ДИ 0,76-0,95)	<b>P&lt;0,001</b>
IVRT, мс	≥ 122,0	0,90	0,87	0,92 (95 % ДИ 0,86-0,98)	<b>P&lt;0,001</b>
Em, см/с TD	≤ 9,5	1,0	0,73	0,92 (95 % ДИ 0,86-0,98)	<b>P&lt;0,001</b>
Em/AmTD	≤ 0,85	1,0	0,69	0,90 (95 % ДИ 0,83-0,97)	<b>P&lt;0,001</b>

Примечание: AUC (англ. Area Under Curve, площадь под кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (должен быть больше 0,5);

Se чувствительность (Sensitivity),  $Se = 100 \% \times TP/D = 100 \% \times TP/(TP+FN)$ , где Se (Sensitivity) – чувствительность, %, TP (True Positives) – истинно положительные (верно классифицированные положительные) результаты, D – общее число подтвержденных случаев заболевания (положительного результата), FN (False Negatives) – ложно отрицательные (неверно классифицированные положительные) результаты;

Sp специфичность (Specificity),  $Sp = 100 \% \times TN/D = 100 \% \times TN/(TN+FP)$ , где Sp (Specificity) – специфичность, %, TN (True Negatives) – истинно отрицательные (верно классифицированные отрицательные) результаты, D – общее число неподтвержденных случаев заболевания (отрицательного результата), FP (False Positives) ложноположительные (неверно классифицированные отрицательные) результаты.

Таким образом, у пациентов с ИП, имеются структурно-функциональные нарушения миокарда, проявляющиеся увеличением камер сердца, гипертрофией левого желудочка, преимущественно межжелудочковой перегородки, развитием легочной гипертензии, нарушением глобальной диастолической функции, преимущественно левого желудочка, снижением скоростных показателей движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, а также снижением параметров продольной и циркулярной деформации ЛЖ. Применение тканевой доплеровской визуализации фиброзных колец клапанов сердца и исследование глобальной продольной деформации ЛЖ у данной категории больных могут быть использованы для ранней доклинической диагностики нарушений диастолической и систолической функций сердца с целью своевременной медикаментозной коррекции.

#### **3.4. Прогнозирование вероятности поражения сердца у больных с истинной полицитемией**

С целью установления вероятности поражения сердца у больных ИП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, на основании которого, разработана программа ЭВМ [88].

Для ранней диагностики поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией в качестве предикторов рассматривались показатели, которые предварительно тестировали на наличие корреляционные взаимосвязи между собой путем оценки коэффициента Спирмена.

В итоговую модель вошли такие значимые факторы, как: отношение пика E к пику A при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ); диаметр легочной артерии (DPA, мм.); конечный диастолический размер левого предсердия (LAV, мл.) (табл. 31).

Таблица 31 - Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития вторичной кардиомиопатии у больных истинной полицитемией

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	181,35	2048,56	0,001	1	P=0,001	5,761
Отношение Em/Am	560,79	1574,53	0,001	1	P=0,001	0,001
DPA, мм	3,1	7832,14	0,001	1	P=0,001	0,045
LAV, мл	8,77	2220,79	0,001	1	P<0,001	6471,37

На основании бинарного логистического регрессионного анализа получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{(1 + \exp)^{(560.8*a + 3.1*b - 8.8*c - 181.4)'}}$$

где K – условный коэффициент, отражающий вероятность наличия вторичной кардиомиопатии у больных истинной полицитемией; 181.4 – константа (регрессионный коэффициент b 0); 560.8, 3.1, 8.8 – не стандартизованные коэффициенты b; e – основание натурального логарифма (e ~2,72); a - отношение пика E к пику A при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am); b - диаметр легочной артерии (DPA, мм.); c - конечный диастолический размер левого предсердия (LAV, мл.).

При значении **K>=0,5** прогнозируют вероятность развития вторичной кардиомиопатии у больных ИП.

Использование данного алгоритма позволяет не только выявить у пациентов на ранней стадии развития вторичной кардиомиопатии, но и оптимизировать тактику их дальнейшего обследования и лечения.

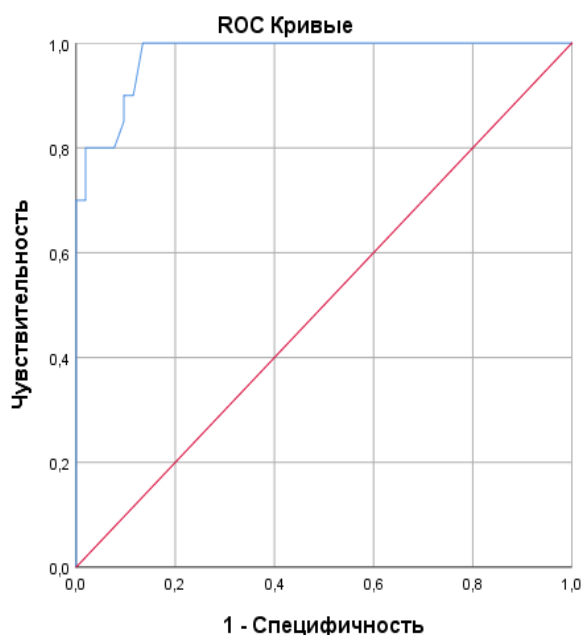
Учитывая сложность необходимых расчётов, нами разработана программа, позволяющая рассчитать вероятность наличия вторичной

кардиомиопатии, не прибегая к сложным расчетам, многочисленным и дорогостоящим исследованиям.

Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных полученных при проведении трансторакальной эхокардиографии, определенных у пациентов с истинной полицитемии в день обследования: отношение пика E к пику A при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ); диаметр легочной артерии (DPA, мм.); конечный диастолический размер левого предсердия (LAV, мл.).

Вывод результатов также осуществляется в проекции пользовательского окна: при наличии вторичной кардиомиопатии загорается красное окно, при отсутствии – зеленое окно.

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,86; площадь под ROC-кривой составляет 0,98 (95 % ДИ = 0,95–1,00),  $P < 0,001$  (рис. 2).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели.

Клинические примеры.

Пример №1. Пациентка З., 58 лет, наблюдается амбулаторно с диагнозом: ИП у врача гематолога в течение 1 года, с жалобами на головокружения, кожный зуд, дискомфорт в области сердца, кардиалгии.

При проведении трансторакального эхокардиографического исследования выявлено: (Em/Am) – 0,8; диаметр легочной артерии – 23 мм.; конечный диастолический размер левого предсердия 44 мл. На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность развития вторичной кардиомиопатии у пациента с истинной полицитемией по формуле:

$$K = \frac{1}{(1+\exp)^{(560.8*a+3.1*b-8.8*c-181.4)'}}$$

где

a - 0,8,

b – 23 мм,

c – 44 мл,

Так как  $K > 0,5$ , прогнозируют риск развития вторичной кардиомиопатии. Пациент взят под дальнейшее наблюдение и лечение врачом кардиологом и врачом гематологом (рис. 3).

Программа для ранней диагностики вторичной кардиомиоп...

**Введите значение параметров ЭхоКГ:**

Em/Am

DPA  мм

LAV  мл

**Условные обозначения:**

Em/Am - отношение пика E к пику A в тканевой доплерографии;  
DPA - диаметр легочной артерии (мм);  
LAV - конечный диастолический размер левого предсердия (мл).

Очистить    Выход

Оценить    **Имеется вторичная кардиомиопатия**

Рекомендации    **Необходима коррекция терапии лечащим врачом**

Рисунок 3 – Программа ЭВМ.

Пример №2. Пациент С., 59 лет, обратился к терапевту с жалобами на головные боли, чувства жара в лице, покраснение кожи в области шеи и лица, кожный зуд. Общий анализ крови: гемоглобин 179 г/л., гематокрит 50%, эритроциты  $5,6 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,2 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $279 \cdot 10^{12}/л$ . Генетический анализ на наличие ИП положительный.

Общий анализ крови: гемоглобин 189 г/л., гематокрит 49%, эритроциты  $5,1 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,0 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $245 \cdot 10^{12}/л$ . Генетический анализ на наличие ИП положительный.

При проведении трансторакального эхокардиографического исследования выявлено: Em/Am) – 1,2; диаметр легочной артерии – 20 мм.; конечный диастолический размер левого предсердия 35 мл. На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность развития вторичной кардиомиопатии у пациента с истинной полицитемией по формуле:

$$K = \frac{1}{(1 + \exp(560.8 \cdot a + 3.1 \cdot b - 8.8 \cdot c - 181.4))}$$

где a – 1,2,

b-20 мм,

c-35 мл.



Рисунок 4 – Программа ЭВМ.

Так как  $K < 0,5$ , прогнозируют низкий риск развития вторичной кардиомиопатии. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение, контроль ЭхоКГ (рис. 4).

Представляло интерес разработать метод прогнозирования нарушений сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией (2 группы: контроль и пациенты ИП). В качестве зависимой переменной была выбрана глобальной продольная деформация левого желудочка. Технология прогнозирования нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний, в процессе обучения которого составил 6,9%. Исходя из значений нормализованной важности исследуемых показателей, в структуру обучаемой нейронной сети были включены 7 входных нейронов, в качестве которых выступали значения индексированного объема левого и правого предсердий, отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии, продолжительность скорректированного интервала QT max, индексы времени гипертензии САД в дневное и ночное время и уровень гемоглобина (рис. 5).

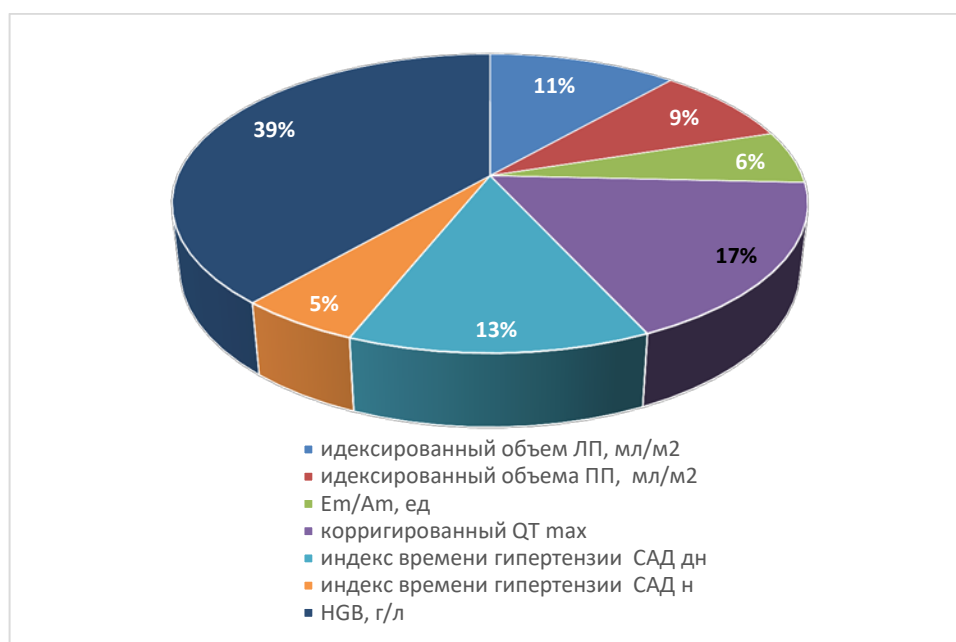


Рисунок 5 – Независимые величины в структуре нейронной сети.



Нейронная сеть содержала два скрытых слоя, первый - состоящий из четырех, второй - из трех функциональных единиц и 2 выходных нейрона (наличие или отсутствие нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка). Функция активации в выходном и скрытых слоях представлена сигмоидом, функция ошибки – сумма квадратов (рис. 6).

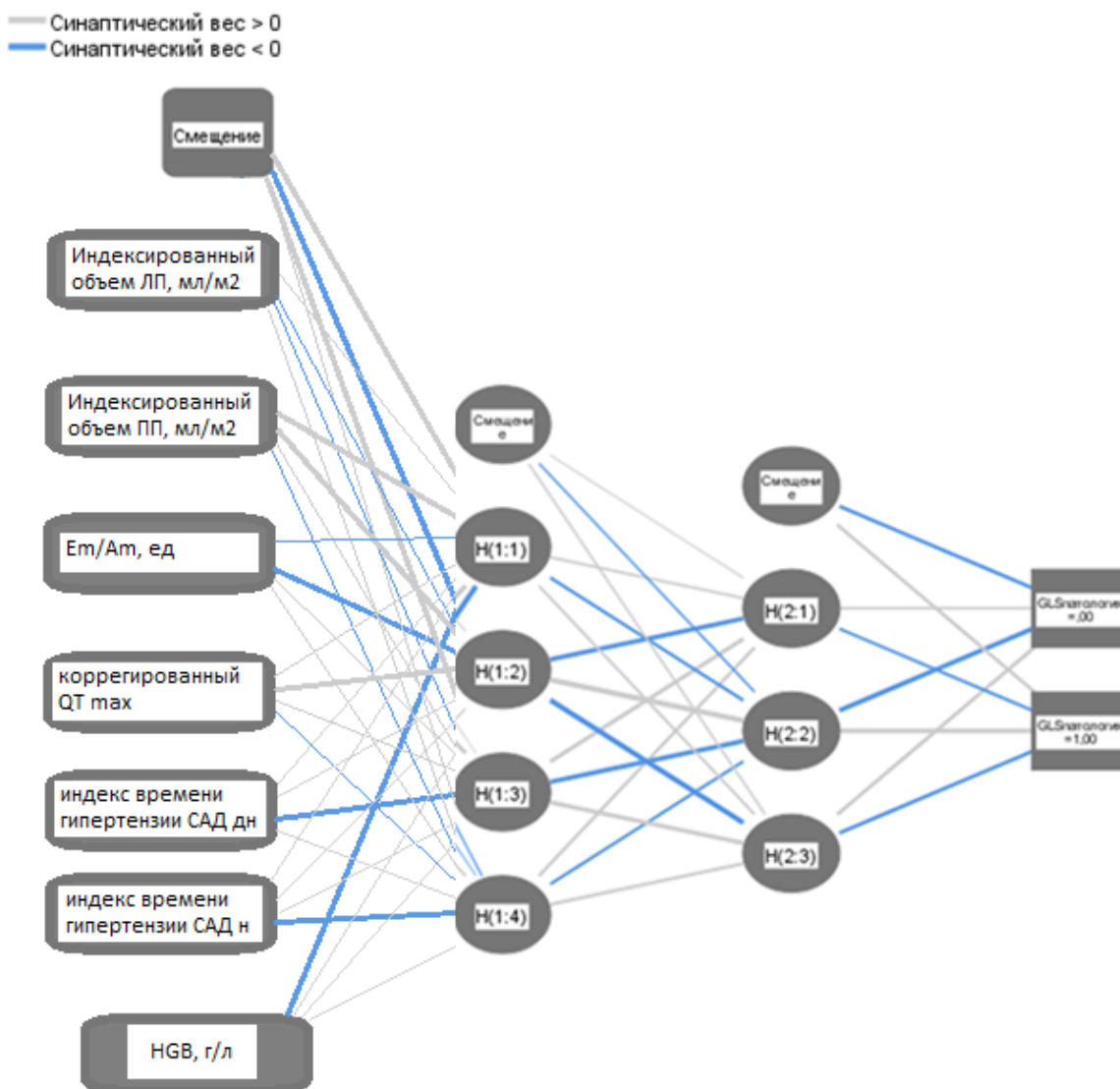


Рисунок 6 – Функция активации скрытого слоя: Сигмоида.

Полученная нейронная сеть обладает достаточной информативностью: чувствительность прогноза составляет 0,87, специфичность – 0,81, площадь под ROC – кривой свидетельствует о высокой эффективности модели (ROC-AUC=0,89 [95% ДИ 0,8-0,98], P<0,001), что позволяет использовать разработанную нейронную сеть как для прогнозирования, так и исключения

риска развития нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с ИП в ближайшем будущем (рис. 7).

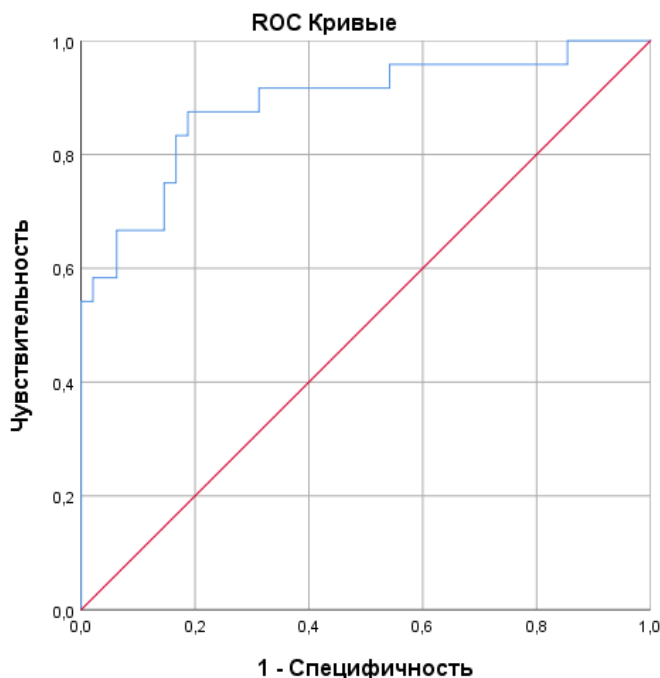


Рисунок 7 – Площадь под ROC-кривыми.

В процессе тестирования нейронной сети на выборке пациентов, состоящей из 17 человек, отобранных из исходной общей выборки случайным образом (методом RANDOMIZE), процент неверных предсказаний составил 5,9% (1/17), что, вероятно, связано с низкой численностью случайно сформированной выборки.

С целью установления вероятности нарушений глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ у больных ИП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, на основании которого, разработана программа ЭВМ.

Для предсказания нарушений продольной деформации миокарда ЛЖ у пациентов с истинной полицитемией в качестве предикторов рассматривались показатели, которые предварительно тестировали на наличие корреляционные взаимосвязи между собой путем оценки коэффициента Спирмена.

В итоговую модель вошли такие значимые факторы, как: индексированные объемы левого и правого предсердий (ИОЛП, ИОПП, мл.), отношение пиковых скоростей фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии ( $E_m/A_m$ ), продолжительность скорректированного интервала QT max (QT max, мс), индексы времени гипертензии САД в дневное и ночное время, уровень гемоглобина в плазме венозной крови натошак (г/л) (табл. 32).

Таблица 32 - Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования нарушения глобальной продольной сократимости миокарда левого желудочка у больных истинной полицитемией

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	16,399	8,609	3,629	1	0,057	0,001
ИОЛП	0,251	0,172	2,148	1	0,143	0,778
ИОПП	0,194	0,084	5,285	1	0,022	1,214
Отношение $E_m/A_m$	1,53	1,368	1,25	1	0,264	4,617
QT max	0,013	0,014	0,801	1	0,371	1,013
ИБ гипертензии САД днем	0,016	0,028	0,886	1	0,347	1,016
ИБ гипертензии САД ночью	0,009	0,024	0,116	1	0,733	1,009
Гемоглобин	0,056	8,609	5,605	1	0,018	1,057

На основании бинарного логистического регрессионного анализа получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{(1 + \exp)^{(16,399 + 0,251*a - 0,194*b - 1,53*c - 0,013*d - 0,016*e - 0,009*f - 0,056*g)},$$

где K – условный коэффициент, отражающий вероятность наличия нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией; 16,399 – константа (регрессионный коэффициент b 0); 0.251, 0.194, 1.52, 0.013, 0.016, 0.009, 0.056 – не стандартизованные коэффициенты b;

$e$  – основание натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ );  $a$  – ИОЛП (мл.);  $b$  – ИОПП (мл.);  $c$  – отношение пика  $E$  к пику  $A$  при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ );  $d$  – QT max (мс.);  $e$  – индекс времени гипертонии САД днем (%);  $f$  – индекс времени гипертонии САД ночью (%);  $g$  – уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (г/л).

При значении  $K \geq 0,246$  прогнозируют вероятность развития нарушений глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у больных ИП.

Использование данного алгоритма позволяет не только прогнозировать у пациентов на ранней стадии нарушения глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, но и оптимизировать тактику их дальнейшего обследования и лечения.

Учитывая сложность необходимых расчётов, нами разработана программа, позволяющая рассчитать вероятность развития нарушений глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ, не прибегая к сложным расчетам, многочисленным и дорогостоящим исследованиям.

Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных полученных при проведении трансторакальной эхокардиографии, определенных у пациентов с истинной полицитемии в день обследования: ИОЛП (мл.); ИОПП (мл.); отношение пика  $E$  к пику  $A$  при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана ( $E_m/A_m$ ); QT max (мс.); индекс времени гипертонии САД днем (%); индекс времени гипертонии САД ночью (%), уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (г/л). Вывод результатов также осуществляется в проекции пользовательского окна: при наличии высокого риска развития нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка загорается синее окно, при отсутствии – зеленое окно.

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,87, специфичность – 0,81; площадь под ROC-кривой составляет 0,89 (95 % ДИ = 0,8–0,98),  $P < 0,001$ .

Клинические примеры.

Пример №1. Пациентка Я., 57 лет наблюдается амбулаторно с диагнозом: ИП, у врача гематолога в течение 6 месяцев, с жалобами на головокружения, сердцебиение, дискомфорт в области сердца, кардиалгии.

Общий анализ крови: гемоглобин 189 г/л., гематокрит 49%, эритроциты  $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $245 \cdot 10^{12}$ /л. Генетический анализ на наличие ИП положительный.

При проведении трансторакального эхокардиографического исследования выявлено: ИОЛП 45 мл.; ИОПП 45 мл.; отношение пика Е к пику А при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am) 0,6; QT max 480 мс.; индекс времени гипертонии САД днем (80 %); индекс времени гипертонии САД ночью (60 %), уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (200 г/л). На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность развития вторичной кардиомиопатии у пациента с истинной полицитемией по формуле:

$$K = \frac{1}{(1+\exp)^{(16,399+0,251*a-0,194*b-1,53*c-0,013*d-0,016*e-0,009*f-0,056*g)},$$

Так как  $K > 0,246$  (0,351), прогнозируют риск развития нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка. При проведении анализа глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентки выявлено снижение GLS -14%, пациентке рекомендована консультация кардиолога для коррекции лечения и наблюдения (рис. 8).

**Введите результаты обследования:**

ИО ЛП	45	мл
ИО ПП	45	мл
Em/Am МК	0,6	ЕД
QT мс	480	мс
ИВ САД днем	80	%
ИВ САД ночью	60	%
Нь	200	г/л

**Условные сокращения:**

ИО ЛП - индексированный объем левого предсердия (мл);  
 ИО ПП - индексированный объем правого предсердия (мл);  
 Em/Am МК - E/A митрального клапана (ЕД);  
 QT мс - максимальная длительность интервала QT (мс);  
 ИВ САД днем - индекс времени гипертонии систолического артериального давления днем (%);  
 ИВ САД ночью - индекс времени гипертонии систолического артериального давления ночью (%);  
 Нь - уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (г/л).



**Оценить вероятность**

**Высокая вероятность нарушения**

**Очистить**

**Закрыть**

Рисунок 8 – Программа ЭВМ.

Пример №2. Пациент В., 61 год, наблюдается амбулаторно с диагнозом: ИП у врача гематолога в течение 3 месяцев, с жалобами на слабость, сердцебиение, дискомфорт в области сердца, чувства жара в лице, покраснение кожи в области шеи и лица, кожный зуд. Общий анализ крови: гемоглобин 180 г/л., гематокрит 54%, эритроциты  $5,2 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,0 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $285 \cdot 10^{12}/л$ . Генетический анализ на наличие ИП положительный.

При проведении трансторакального эхокардиографического исследования выявлено: ИОЛП 30 мл.; ИОПП 35 мл.; отношение пика Е к пику А при проведении тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am) 1,2; QT мс 350 мс.; индекс времени гипертонии САД днем (25 %); индекс времени гипертонии САД ночью (25%), уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (160 г/л). На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность развития вторичной кардиомиопатии у пациента с истинной полицитемией по формуле:

$$K = \frac{1}{(1+\exp)^{(16,399+0,251*a-0,194*b-1,53*c-0,013*d-0,016*e-0,009*f-0,056*g)},$$

Так как  $K < 0,246$  (0,218), прогнозируют низкий риск выявления нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка. При проведении анализа глобальной продольной деформации левого желудочка у пациента выявлено снижение GLS -19%. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение, контроль ЭхоКГ (рис. 9).

Введите результаты обследования:		
ИО ЛП	<input type="text" value="30"/>	мл
ИО ПП	<input type="text" value="35"/>	мл
Em/Am МК	<input type="text" value="1,2"/>	ЕД
QT max	<input type="text" value="350"/>	мс
ИБ САД днем	<input type="text" value="25"/>	%
ИБ САД ночью	<input type="text" value="25"/>	%
Нб	<input type="text" value="160"/>	г/л

**Условные сокращения:**

ИО ЛП - индексированный объем левого предсердия (мл);  
 ИО ПП - индексированный объем правого предсердия (мл);  
 Em/Am МК - E/A митрального клапана (ЕД);  
 QT max - максимальная длительность интервала QT (мс);  
 ИБ САД днем - индекс времени гипертонии систолического артериального давления днем (%);  
 ИБ САД ночью - индекс времени гипертонии систолического артериального давления ночью (%);  
 Нб - уровень гемоглобина в плазме венозной крови натощак (г/л).



**Оценить вероятность**

Низкая вероятность нарушения

**Очистить**

**Закрыть**

Рисунок 9 – Программа ЭВМ.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией в настоящее время остается предметом постоянного изучения, научных дискуссий, не теряя своей актуальности [6, 7, 12, 33, 36, 41, 59, 136]. Интерес исследователей представляют вопросы диагностики, как самого заболевания, так и сердечно-сосудистых нарушений: аритмий, эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции, структурно-функциональных изменений сердца при данной патологии, роль артериальной гипертензии в клинической картине ИП, прогнозирование сосудистых катастроф у данной категории пациентов, а также пути возможной коррекции синдромов истинной полицитемии и сопутствующих ей осложнений [13, 66, 70, 71, 97, 99, 108, 128].

В исследованиях показано, что у больных ИП в ряду частых осложнений стоят артериальные тромбозы, к которым относят инфаркт миокарда, инсульт, инфаркт селезенки, тромбозы периферических артерий, что обуславливает высокую смертность и инвалидизацию среди больных ИП [77, 121]. Несколько реже встречаются венозные тромбозы: тромбозы глубоких вен конечностей, селезеночной вены, ТЭЛА, тромбоз венозных синусов головного мозга [77]. Клинические проявления ИП и ее сердечно-сосудистых осложнений снижают качество жизни больных, приводят к развитию временной и стойкой нетрудоспособности [40].

Кроме того, при истинной полицитемии более чем в половине случаев развивается артериальная гипертензия, усугубляющая гипертрофию левого желудочка и повышающая риск сосудистых осложнений у данной категории больных [6, 7]. В сердце развиваются процессы ремоделирования, формируется диастолическая и систолическая дисфункция сердца, что лежит в основе сердечной недостаточности у больных ИП [97]. Все вышеперечисленное диктует необходимость ранней диагностики начальных



кардиоваскулярных нарушений, лежащих в основе потенциальных сосудистых катастроф, с целью своевременной их коррекции.

В основе борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежит концепция выявления на ранних этапах субклинических факторов риска их развития с последующим осуществлением профилактических мероприятий, диагностика признаков поражения органов-мишеней: сердца, сосудов. Органы-мишени считаются промежуточным звеном между влиянием факторов риска и непосредственно самой патологией. К таким факторам относят нарушения микроциркуляции, гипертрофию и ремоделирование левого желудочка, изменения показателей систоло-диастолической функции миокарда. Современные технологические возможности диагностических аппаратов позволяют не инвазивно провести анализ этих параметров, что позволяет оценить степень кардиоваскулярного риска на ранних этапах, назначить патогенетически обоснованную терапию и проконтролировать ее эффективность [2, 44, 45, 68, 70, 81, 87, 122].

В настоящее время проведен ряд исследований по изучению нарушений ритма сердца, поздних потенциалов желудочков, как предиктора опасных желудочковых аритмий, у пациентов с ИП [52, 107]. При этом необходимо отметить, что в доступной литературе нам не встретилось работ по изучению у больных ИП показателей продолжительности интервала QT, variability ритма сердца, оценке аритмий и параметров электрической нестабильности миокарда в зависимости от стадии истинной полицитемии.

В научной литературе имеются данные по изучению эхокардиографических показателей у больных ИП, исследованию степени гипертрофии ЛЖ, размеров камер сердца, параметров глобальной систолической функции ЛЖ и легочной гипертензии, однако нам не встретились работы по исследованию кардиогемодинамических параметров в зависимости от стадии болезни.

Для ранней диагностики нарушений диастолической функции миокарда у больных с кардиоваскулярной патологией на сегодняшний день

применяется метод доплеровской эхокардиографии, позволяющий выявлять нарушения диастолической функции ЛЖ, лежащие в основе развития сердечной недостаточности [3, 4, 8, 11, 18, 53, 122]. Однако, изменениям глобальной диастолической функции ЛЖ у больных с различной кардиальной патологией (ИБС, артериальная гипертензия, метаболический синдром, вторичные кардиомиопатии), предшествуют нарушения показателей диастолического движения сегментов ЛЖ, фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца и даже отдельных кардиомиоцитов, которые можно диагностировать методом тканевой доплеровской визуализации [3, 4, 18]. Необходимо отметить, что нам не встретились в доступной литературе сведения об изучении диастолической функции миокарда у пациентов с ИП методом тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца.

С целью ранней диагностики систолической дисфункции сердца, еще в субклиническую стадию, при различной кардиальной патологии: ИБС, АГ, кардиомиопатиях и другой, на сегодняшний день широко применяется методика «speckle-tracking», которая позволяет оценивать деформацию левого желудочка и ее скорость [11, 27, 30, 39, 78, 80, 98]. Исследований по определению деформационных характеристик миокарда у пациентов с ИП в доступной литературе нам не встретилось.

Несомненный интерес представляет поиск инструментальных не инвазивных критериев ранней диагностики и прогнозирования поражения сердца, в том числе, развития сердечной недостаточности, у пациентов с ИП, однако таких данных в литературе также практически нет.

В этой связи становится актуальным проведение исследования, которое позволило бы в комплексе оценить патогенетические механизмы формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных ИП с использованием современных высокоинформативных методов обследования, таких как, эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплеровской визуализацией фиброзных колец митрального и

аортального клапанов сердца, изучение параметров деформации миокарда левого желудочка, вариабельности сердечного ритма, продолжительности интервала QT и поздних потенциалов желудочков, а также, установить на основе полученных данных возможные инструментальные критерии для ранней диагностики и прогнозирования поражения сердца у больных истинной полицитемией.

В наше исследование были включены пациенты (мужчины и женщины) с истинной полицитемией I-III стадии (диагноз подтвержден качественной полимеразной цепной реакцией на наличие мутации V617F гена JAK2), с нормальным или повышенным ИМТ, не имевшие ишемической болезни сердца, тяжелых атеросклеротических поражений сосудов головного мозга, эндокринной патологии, а также других сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на изучаемые параметры. В зависимости от стадии заболевания все пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 27 пациентов с I-й стадией ИП (начальная)(медиана возраста 61,0 [57,9;62,6] года, медиана ИМТ 30,7 [29,8; 31,1]), вторую группу – 23 пациента со IIА стадией ИП (эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки) (медиана возраста 65,0 [63,6; 65,4] лет, медиана ИМТ 29,4 [26,3; 30,3]), третью группу составили 13 больных со IIБ стадией ИП (эритремическая (развернутая) с миелоидной метаплазией селезенки) (медиана возраста 67,5 [58,0; 70,5] года, медиана ИМТ 30,9 [28,3; 31,2]). Контрольная группа была представлена 52 добровольцами (медиана возраста 63,5 [58,1; 63,8] года, медиана ИМТ 30,4 [27,7; 30,6]).

Как было ранее показано в нашем исследовании, при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ доля пациентов с ИП, имеющих суправентрикулярные экстрасистолы, в 4 раза превышала группу контроля [21, 22]. Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в группе здоровых и больных достоверно не различалось, однако частые ЖЭ в 18 раз чаще, а полиморфные ЖЭ в 16 раз чаще встречались у пациентов с ИП по сравнению с контролем. Только при ИП регистрировались парные ЖЭ (у 4,8%).

Желудочковая экстрасистолия IVБ (аллоритмированные экстрасистолы) и V (ранние экстрасистолы) классов в нашем исследовании не встретилась. Таким образом, при ИП среди желудочковых аритмий преобладают экстрасистолы более высоких градаций. Наши данные согласуются с результатами других ученых [41]. По стадиям ИП аритмии не изучались. В нашей работе желудочковые и суправентрикулярные нарушения ритма прогрессирующе нарастали по мере увеличения стадии болезни от I до IIБ. Частые ЖЭ преобладали у больных со IIА и IIБ стадиями ИП, а полиморфные и парные мономорфные ЖЭ встречались только при IIБ стадии. Вероятно, это связано с нарастающими метаболическими, электролитными и кардиогемодинамическими нарушениями у больных ИП.

В нашем исследовании при анализе возможного ишемического смещения сегмента ST по данным ХМ ЭКГ у пациентов с ИП указанных изменений в течение суток выявлено не было.

Причины повышенной эктопической активности у пациентов с истинной полицитемией могут быть разнообразные. Ткань миокарда при данном заболевании подвергается значительным изменениям: на фоне высокого эритроцитоза крови и повышенной ее вязкости происходит пропитывание эритроцитами миокарда, из-за нарушений микроциркуляции и гипоксии образуются очажки некроза, микрокровоизлияния, увеличение в миокарде коллагена и последующее фиброзирование. Эффектом пролиферации фибробластов обладают также: ангиотензин II, эндотелин-1, альдостерон и инсулин. Позднее развивается апоптоз кардиомиоцитов [28]. Такое образование фиброзно-некротических участков миокарда, вероятно, способствует изменению его электрических свойств у больных истинной полицитемией и служит аритмогенным субстратом: приводит к формированию преграды для стандартного проведения импульса и развитию условий для возникновения аритмий по механизму повторной волны возбуждения – re-entry [10].

Кроме того, при ИП из-за сопутствующей АГ меняются толщина миокарда и геометрия камер. С утолщением миокарда изменяется проницаемость мембран для ионов кальция и содержание его в кардиомиоцитах, с уменьшением в эндокарде и повышением в эпикарде, что приводит к нарушению процессов реполяризации, и к появлению внезапной электрической активности – кальций зависимым постдеполяризациям [130].

Провоцировать электрическую неоднородность волокон миокарда у больных ИП может также его локальная ишемия или дискинезия, благодаря которой развивается разница длительности рефрактерных периодов в разных отделах и клетках миокарда, что предрасполагает к возникновению аритмий по типу вторичного входа [5]. В большей степени неблагоприятно выявление частых и полиморфных, а также парных желудочковых экстрасистол, как в нашем исследовании. Начиная со II класса, желудочковая экстрасистолия имеет плохой прогноз, будучи сопряженной с повышенным риском развития желудочковых тахикардий, фибрилляции желудочков и остановки сердца, особенно в сочетании с органическим поражением миокарда (дилатация и/или гипертрофия левого желудочка).

Для лучшего понимания состояния электрической активности (нестабильности) миокарда у пациентов ИП и согласно Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [61], мы провели оценку среднесуточного скорректированного интервала QT и поздних потенциалов желудочков у пациентов с ИП. Как было ранее нами показано в исследовании, продолжительность скорректированного интервала QT (минимального, среднего и максимального) в группе больных истинной полицитемией имела лишь тенденцию к увеличению по сравнению с контролем [21, 22]. При изучении этого параметра по стадиям ИП установлено прогрессирующее увеличение длительности среднего и максимального интервала QT от I ко IIБ стадии ИП, т.е. с увеличением степени тяжести ИП и присоединением сопутствующей патологии, в частности АГ, длительность скорректированного интервала QT

увеличивается, следовательно, у этой категории пациентов имеется повышенный риск развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти.

При анализе поздних потенциалов желудочков было установлено, что их частота в 6,6 раза была выше у больных полицитемией, чем у здоровых. Показатель TotQRSF в группе больных был на 40% больше, чем в контроле, параметр RMS40 – в 3,3 раза ниже, а показатель LAS40 – в 2,4 раза выше, чем у здоровых лиц. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [52]. При оценке ППЖ по стадиям ИП было выявлено прогрессирующее ухудшение всех трех изучаемых параметров по мере нарастания тяжести заболевания.

Субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с разнородными участками некроза или фиброза [107]. Участки фиброза у пациентов ИП могут быть связаны с нарушением метаболической функции миокарда вследствие повышения вязкости крови, микротромбоза сосудистого русла и других вышеперечисленных причин.

Выявленные у пациентов с ИП удлинение интервала QT и поздние потенциалы желудочков могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики и прогноза развития фатальных желудочковых нарушений ритма, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную медикаментозную терапию с целью профилактики внезапной аритмической смерти.

С целью оценки особенностей нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИП было выполнено исследование variability ритма сердца. Так, по данным суточного мониторирования ЭКГ, было установлено снижение показателя SDNN, характеризующего общую (суммарную) variability сердечного ритма в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами, SDNNi был снижен на 26,2%, показатель

SDANN оказался в 1,5 раза ниже у больных ИП, по сравнению с контролем. Параметры рNN50 и rMSSD, свидетельствующие о преимущественном влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), были снижены в группе пациентов в 3,2 раза и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с контролем. Показатель пHF(%), отражающий активность парасимпатического отдела ВНС, также был меньше у больных полицитемией на 20% по сравнению со здоровыми лицами. Имелась тенденция к увеличению параметра LF (симпатическая активность) и снижению HF (парасимпатическая активность). Анализ показателей ВРС в зависимости от стадии ИП показал, что общая вариабельность ритма сердца, параметры рNN50 и rMSSD, свидетельствующие о преобладании парасимпатических влияний, были снижены во всех группах больных, HF – только при ПБ стадии, а показатель LF, характеризующий симпатическую активность, был повышен у пациентов со ПА и ПБ стадиями ИП.

Нами было выявлено снижение вегетативных проб (с глубоким дыханием; ортостатическая проба) у всех больных полицитемией, а суммарная вариабельность сердечного ритма оказалась снижена у 65% больных, что, в 3 раза чаще, чем у здоровых.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении общей вариабельности сердечного ритма у больных ИП, значительном дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы со снижением вагусного контроля сердечной деятельности и активацией симпатического звена ВНС.

Установленная у больных ИП симпатотония, может быть связана с гипоксией, которая неизбежно сопровождает гипертрофию левого желудочка, нарушения микроциркуляции, микротромбозы, развивающиеся у пациентов с ИП [1, 6]. Как следствие симпатотонии, у пациентов могут формироваться нарушения ритма: тахикардия, фибрилляция предсердий и желудочковые тахиаритмии.

С целью определения частоты и тяжести артериальной гипертензии всем больным с ИП проводилось суточное мониторирование АД. Резюмируя полученные данные по СМАД, можно сказать, у пациентов с ИП по индексу времени выявлена лабильная систолическая АГ в дневное время и преимущественно лабильная систоло-диастолическая АГ в ночное время. Так, среднедневное САД превышало показатель здоровых лиц на 12,9%, среднедневное ДАД имело тенденцию к увеличению. Средноночные САД и ДАД у пациентов с ИП были выше показателей здоровых лиц на 18,9% и 33%, соответственно.

Как было показано ранее в нашем исследовании, степень ночного снижения ДАД оказалась выше в 1,7 раза в группе больных, чем в группе контроля [23]. Индексы времени гипертензии за счет САД днем и ночью, за счет ДАД ночью у больных ИП превышали параметры здоровых лиц в 2,2, 1,8 и 3,3 раза, соответственно. Величины утреннего подъема САД и ДАД не различались в группах, в то время как скорость утреннего подъема САД была выше в 2,2 раза в группе пациентов с ИП.

Вариабельность САД в дневное и ночное время в 1,6 раза, а вариабельность ДАД – в 3,5 раза чаще регистрировалась в группе больных ИП по сравнению со здоровыми лицами. Увеличение скорости утреннего подъема САД встречалось в группе больных в 4 раза чаще, чем в контроле.

При изучении степени ночного снижения периферического АД среди пациентов с ИП нами были выделены типы суточного профиля АД: дипперы (СНС 10-20%) составили 30,2% (19/63) больных, овер-дипперы (СНС >20 %) составили 44,4 % (28/63) больных и нон-дипперы (СНС <10 %) – 25,4% (16/63) больных. Найтпикеры (подъем АД ночью) в нашем исследовании не встретились.

Представляло интерес изучить основные параметры СМАД в зависимости от стадии ИП, поскольку таких исследований в литературе небольшое количество. Было выявлено прогрессирующее увеличение максимальных и минимальных за сутки САД и ДАД по мере повышения



стадии болезни. Среднесуточное САД и ДАД было в пределах нормальных значений у пациентов с I стадией ИП, и прогрессивно нарастало от ПА стадии ко IIБ стадии ИП. Индексы времени гипертензии САД и ДАД в дневное и ночное время у пациентов с начальной стадией ИП были в норме, а у больных со ПА и IIБ стадиями ИП ИВ САД в дневное и ночное время соответствовал умеренной систолической артериальной, ИВ ДАД в дневное время был в норме, ИВ ДАД в ночное время был в норме только у больных со ПА стадией и повышался при IIБ стадии. Таким образом, пациенты с I стадией ИП в нашем исследовании не имели АГ, в то время как больные со ПА и IIБ стадиями были гипертониками. Пациенты со ПА стадией ИП имели АГ в 73,9% случаев (17 пациентов) и со IIБ стадией АГ имели 100% случаев (13 пациентов). Всего в исследовании с АГ было 47,6% пациентов с ИП. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [67]. В нашем исследовании мы не ставили цель разграничить пациентов по причине АГ (эссенциальная или симптоматическая), вероятно, оба варианта присутствовали у больных в нашей работе. По цифрам среднесуточного АД (систолического и диастолического) у пациентов с ИП установлена I степень АГ. Наличие у больных ИП АГ, безусловно, влияет на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Артериальная гипертензия у больных ИП может быть связана как с наличием эссенциальной АГ, которая развилась раньше или одновременно с ИП, либо является вторичной симптоматической АГ, обусловленной ИП. При этом повышение давления вызвано несколькими факторами: эритроцитоз и увеличение гемоглобина приводят к повышению вязкости крови, микротромбообразованию, эндотелиальной дисфункции и локальной гипоксии органов и тканей, все это вместе с активацией симпатико-адреналовой нервной системы способствует развитию АГ у больных полицитемией.

Проведен ряд исследований, в которых показано, что у пациентов с ИП развиваются структурно-функциональные изменения миокарда, проявляющиеся увеличением размеров камер сердца, развитием гипертрофии ЛЖ, происходит его ремоделирование с формированием преимущественно концентрической гипертрофии ЛЖ, формируется диастолическая дисфункция миокарда, может возникнуть легочная гипертензия [32, 97].

Как показано в нашей работе ранее, по результатам эхокардиографического исследования у пациентов с ИП также отмечается увеличение поперечного размера ЛП в 1,1 раза, площади ЛП – в 1,35 раза, индексированного объема ЛП – на 6,4%, продольного размера ПП – в 1,06 раза и объема ПП – в 1,5 раза по сравнению с группой контроля [20, 25]. При изучении структурно-функциональных параметров сердца в зависимости от стадии ИП было выявлено, что объем ЛП и индексированный объем ЛП прогрессивно нарастают по мере увеличения тяжести заболевания от I до IIБ стадии истинной полицитемии. Аналогично себя вели размеры предсердий, размер и объем правого желудочка, КСР ЛЖ. КДО ЛЖ увеличивался лишь у больных IIБ стадии ИП, КСО ЛЖ не изменялся по стадиям. Таким образом, размеры камер сердца у больных истинной полицитемией увеличиваются уже на ранних стадиях болезни, прогрессируя по мере повышения стадии ИП.

Увеличение правых и левых камер сердца у больных ИП может свидетельствовать о наличии повышенного давления в полостях желудочков сердца. Кроме того, известно, что расширение ЛП является косвенным эхокардиографическим признаком диастолической дисфункции ЛЖ, поэтому увеличение данного параметра может иметь значение в диагностике ДДЛЖ и диастолической сердечной недостаточности у данной категории больных.

При сравнении толщины МЖП, задней стенки ЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ статистически значимых различий в группах пациентов с ИП и здоровых выявлено не было, однако, у 13 (20,6%) больных с ИП регистрировалась изолированная незначительная гипертрофия МЖП с

толщиной 12-13,5 мм. Масса миокарда ЛЖ у пациентов с ИП в 1,63 раза, а индекс ММЛЖ – в 2,07 раза превышали группу контроля. Анализ толщины стенок ЛЖ по стадиям ИП показал, что толщина МЖП и ОТС ЛЖ не отличались от контроля у пациентов с I стадией ИП, и прогрессивно увеличивались, начиная со IIА стадии. Толщина ЗСЛЖ увеличивалась у пациентов со IIБ стадией ИП. ММЛЖ и ИММЛЖ прогрессивно нарастали по мере увеличения тяжести ИП от I до IIБ стадии. Таким образом, признаки ГЛЖ появляются во время IIА стадии и максимально выражены у больных со IIБ стадией ИП.

Небольшая доля больных с гипертрофией ЛЖ в нашем исследовании (преимущественно это были пациенты со IIБ стадией болезни), вероятно, связана с тем, что в нем участвовали пациенты с начальными стадиями ИП (I-IIБ), и не включались больные с III стадией, в которой чаще встречаются лица с артериальной гипертензией и с более высокой степенью и стадией АГ в силу большего стажа болезни, более выраженной эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании частота АГ составила 47,6% (30 больных), что примерно сопоставимо с результатами других научных исследований [5, 7, 19, 67].

Развитие гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ИП может быть связано с симпатотонией и артериальной гипертензией, возникающими вследствие повышения вязкости крови на фоне эритроцитоза, увеличения объема циркулирующей крови, образования микротромбов в сосудах сердца и тканей, гипоксического повреждения тканей. Кроме того, толщина миокарда и его масса могут возрастать за счет эритроцитарной инфильтрации сердца вследствие избыточного количества эритроцитов в кровотоке, которая была выявлена при вскрытии у 30-50% умерших больных истинной полицитемией [28].

Известно, что состояние диастолической функции ЛЖ определяется рядом факторов: ригидностью и эластичностью миокарда, давлением в левом предсердии и аорте, длительностью сердечного цикла и другими [3, 4, 18].

Гипертрофия левого желудочка приводит, прежде всего, к увеличению ригидности стенок ЛЖ [3, 4, 18]. В нашем исследовании при изучении параметров глобальной диастолической функции желудочков в режиме постоянно-волнового доплера было установлено увеличение скорости потока атриального наполнения (А) на митральном клапане на 15% и снижение отношения пиковых скоростей (Е/А) в 1,3 раза у больных ИП по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении ДФЛЖ. На трикуспидальном клапане были нарушены скорости потока быстрого наполнения (Е) и атриального наполнения (А) ПЖ, а также увеличены время изоволюметрического расслабления (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT<sub>Е</sub>), что, вероятно, является начальным проявлением нарушения диастолической функции правого желудочка. Полученные нами данные согласуются с данными литературы [97]. Представляло интерес исследовать ДФЛЖ и ПЖ в зависимости от стадии ИП, таких данных в литературе нами не найдено. Анализ доплеровских данных показал, что у больных ИП на митральном клапане скорость потока быстрого наполнения (Е) и отношение пиковых скоростей (Е/А) прогрессивно снижались по мере увеличения тяжести заболевания от I ко IIБ стадии. Скорость потока атриального наполнения (А), напротив, прогрессивно нарастала от I ко IIБ стадии. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT<sub>Е</sub>) оказались достоверно повышенными только при IIБ стадии ИП. На трикуспидальном клапане зарегистрированы похожие нарушения, нарастающие от I стадии ко IIБ стадии полицитемии. Таким образом, нарушения диастолы ЛЖ и ПЖ формируются уже при начальной стадии заболевания, при отсутствии АГ, прогрессируя по мере повышения стадии ИП, достигая максимума у больных со IIБ стадией, и могут использоваться в качестве ранних диагностических критериев поражения сердца у данной категории больных.

Представляло интерес изучение показателей диастолической функции миокарда методом тканевой доплеровской визуализации фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, применяемым для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии. Нами не было обнаружено в доступной литературе данных об исследовании диастолической функции сердца методом тканевой доплерографии у пациентов с ИП.

В нашем исследовании анализ показателей тканевой доплерографии в точках латерального и медиального сегментов, вычисления их среднего значения на фиброзном кольце митрального клапана показал снижение в группе больных ИП пиковой скорости в раннюю диастолу ( $E_m$ ) в 1,3 раза, по сравнению с группой контроля, увеличение пиковой скорости в позднюю диастолу ( $A_m$ ) в 1,25 раза и снижение отношения скоростей ( $E_m/A_m$ ) в 1,4 раза. Аналогичные изменения выявлены и в латеральной точке фиброзного кольца трикуспидального клапана. При изучении параметров тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов в зависимости от стадии истинной полицитемии было установлено, что пиковая скорость в раннюю диастолу ( $E_m$ ) на фиброзном кольце митрального клапана прогрессивно снижалась по мере увеличения стадии ИП, и была ниже, чем в контроле у всех больных. Пиковая скорость в позднюю диастолу ( $A_m$ ) была сопоставима с контролем у больных с I стадией ИП и увеличивалась, начиная со IIА стадии ИП. Отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  прогрессивно снижалось по мере увеличения стадии ИП. На фиброзном кольце трикуспидального клапана пиковая скорость в раннюю диастолу ( $E_m$ ) прогрессивно снижалась, а пиковая скорость в позднюю диастолу ( $A_m$ ), наоборот, увеличивалась по мере повышения стадии ИП. Отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  статистически значимо было снижено у больных IIБ стадии ИП, по сравнению с контролем и остальными группами пациентов.

Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ, и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, снижение

показателя Em (mean septal and lateral) менее 9 см/с свидетельствует о замедлении расслабления ЛЖ [60, 111]. В нашей работе в группе пациентов показатель Em митрального клапана не превышал 7,0 см/с, а трикуспидального клапана – 8,0 см/с. Установленные изменения, вероятно, свидетельствует о нарушении диастолической функции левого и правого желудочков сердца у пациентов с ИП. Таким образом, данный метод позволяет выявить изменения диастолы на атриовентрикулярных клапанах на той стадии, когда параметры глобальной ДФ желудочков еще не изменены или изменены неоднозначно. Нарушения параметров тканевой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов могут служить критериями ранней диагностики диастолических расстройств у пациентов с ИП.

Необходимо отметить, что частота встречаемости диастолической дисфункции левого (ДДЛЖ) при истинной полицитемии составила 84,1%. Частота ДДПЖ составила 15,9%, что достоверно не отличалось от группы контроля, хотя и имелась тенденция к более частому выявлению ее в группе больных полицитемией. При анализе частоты диастолической дисфункции желудочков по стадиям ИП было установлено, что частота ДДЛЖ прогрессивно нарастала по мере повышения стадии ИП, а ДДПЖ появлялась и нарастала, начиная со ПА стадии.

Наличие ДДЛЖ может лежать в основе диастолической сердечной недостаточности и проявляться клинически появлением одышки, акроцианоза, ортопноэ, плохой переносимостью физической нагрузки, утомляемостью, усталостью, увеличением времени восстановления после прекращения нагрузки, пастозностью нижних конечностей. В нашем исследовании у больных ИП одышка при незначительной и умеренной физической нагрузке может быть обусловлена наличием легочной гипертензии, артериальной гипертензии, диастолической сердечной недостаточности, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии и др. Причинами возникновения диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ИП могут являться развитие

тахикардии, АГ, влияние избыточной массы тела, формирование гипертрофии левого желудочка, влияющей на повышение ригидности его стенок. Диастолическая дисфункция ЛЖ (глобальная и фиброзных колец клапанов сердца) у пациентов с ИП, вероятно, развивается вследствие длительно существующих и прогрессирующих метаболических сдвигов в кардиомиоцитах, а именно – нарушений энергетического обмена, в том числе субстратного метаболизма, изменений цитокинового обмена, сдвигов в системе липопероксидации и антиоксидантной защиты клеток, электролитных нарушений [18, 52], вследствие гипоксического повреждения ткани миокарда, образования микротромбов в сосудах сердца на фоне повышенной вязкости крови из-за эритроцитоза, тромбоцитоза, эритроцитарной инфильтрации миокарда, которая встречается почти у половины больных ИП, приводящая к снижению эластичности миокарда, повышению его ригидности [28]. Важное значение имеет также симпатотония и, как следствие, синусовая тахикардия и различные нарушения ритма сердца, увеличение давления в левом предсердии и аорте вследствие гемодинамической перегрузки, избыточная масса тела, АГ и ряд других факторов.

В исследованиях было показано развитие легочной гипертензии у небольшого количества больных с ИП IIБ стадии, преимущественно со значительным эритроцитозом и гепатоспленомегалией, по сравнению с контролем и IА стадией [97]. В нашей работе у 25 (39,7 %) больных ИП наблюдалась легочная гипертензия ( $V=0,34$ ,  $P=0,016$ ). При изучении ее частоты по стадиям ИП установлено, что легочная гипертензия регистрировалась преимущественно у больных со IА (47,8%) и IIБ (88,7%) стадиями ИП, при этом у пациентов со IА стадией преобладала незначительная ЛГ, а у больных IIБ стадии – умеренная ЛГ. Учитывая, что полученные при проведении тканевой доплер-эхокардиографии фиброзных колец показатели  $E/E_m$  митрального и трикуспидального клапанов составили  $<10$  см/с (7-8 см/с), можно предположить наличие артериальной легочной гипертензии (прекапиллярной) у больных полицитемией.

В проведенном нами исследовании при анализе показателей фракции выброса и систолического укорочения среди пациентов с ИП и группы контроля не было выявлено достоверных различий. Тем не менее, по данным литературы у пациентов с ИП ПБ стадии может снижаться фракция выброса [97]. Систолическая скорость движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов сердца у больных ИП в нашем исследовании также достоверно не нарушалась. При изучении сократительной функции миокарда по стадиям ИП, было выявлено, что фракция выброса и систолическое укорочение практически не изменялись в зависимости от стадии ИП, в то время как систолическая скорость в точке митрального клапана была максимально снижена у больных ИП со ПА и ПБ стадиями, а в точке трикуспидального клапана – снижена только при ПБ стадии. Выявленные изменения, вероятно, свидетельствуют о начальных нарушениях сократительной функции желудочков сердца у больных ИП.

Представляло интерес изучение глобальной продольной деформации ЛЖ, полученной с помощью отслеживания спеклов, у больных истинной полицитемией с целью возможного раннего выявления нарушений систолической функции левого желудочка. Известно, что этот метод позволяет устанавливать изменения сократительной функции еще до нарушения фракции выброса ЛЖ [53, 118, 133, 146]. В доступной литературе нами не найдено данных по изучению GLS левого желудочка у пациентов с полицитемией. Так, в ходе нашего исследования при изучении GLS левого желудочка в четырех-, трех-, двухкамерных позициях, общей GLS у больных ИП были получены сниженные показатели по сравнению с контролем. Аналогичные результаты были установлены при обработке общей циркулярной деформации ЛЖ. При анализе параметров глобальной продольной деформации ЛЖ по стадиям ИП было выявлено прогрессирующее снижение ее параметров в 4-камерной (4 LS) и 2-камерной (2 LS) позициях по мере увеличения стадии ИП от I до ПБ. Показатели в 3-камерной позиции (3 LS) и общей продольной деформации (GLS) были



одинаково снижены у пациентов с I и IIА стадиями ИП, и еще в большей степени снижались у больных со IIБ стадией ИП. Показатели циркулярной деформации ЛЖ в медиальных (SAX средний) и апикальных (SAX апикальный) сегментах прогрессивно уменьшались по мере повышения стадии ИП, а в базальных сегментах (SAX средний) и общей циркулярной деформации (SAX общий) - снижались, начиная со IIА стадии ИП.

Диагностированные изменения параметров деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией свидетельствуют о вероятном нарушении его систолической функции и являются показателем ишемии миокарда уже на ранней стадии заболевания, когда глобальная сократительная функция сердца еще не страдает. Это диктует целесообразность применения параметров GLS в качестве маркеров ранней доклинической диагностики систолической дисфункции у данной категории больных.

Причинами нарушения систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с истинной полицитемией могут являться те же самые факторы, которые лежат в основе диастолической дисфункции сердца, клинических проявлений самого заболевания. Нарушение сократимости ЛЖ, вероятно, развивается вследствие гипоксии ткани миокарда на фоне нарушений микроциркуляции и микротромбообразования за счет увеличения количества клеток всех трех ростков кроветворения и повышения вязкости крови, эндотелиальной дисфункции, ведущих к поражению мелких коронарных сосудов. Внутренние (эндокардиальные) слои миокарда, в которых проводится измерение параметров продольной деформации миокарда, находятся в невыгодном положении с точки зрения кровоснабжения: с одной стороны, они хуже питаются сосудами сердца, в силу анатомического строения последних и образования тромбов в них, с другой стороны – они итак испытывают более сильное давление со стороны крови, содержащейся в полости ЛЖ, по сравнению с эпикардиальными слоями. Формирование фиброзно-некротических очажков в сердце, гипертрофия ЛЖ вследствие АГ

и других факторов, эритроцитарная инфильтрация ткани миокарда, нарушение различных звеньев метаболизма миокарда (цитокинового, энергетического, электролитного), ведущие к повышению жесткости миокарда, также способствуют снижению систолической функции ЛЖ.

Выявленная в нашем исследовании систолическая дисфункция левого желудочка, вероятно, является основой формирования хронической сердечной недостаточности у больных истинной полицитемией. По классификации сердечной недостаточности по стадиям болезни Стражеско-Василенко, у исследуемых нами пациентов имела место IIА стадия с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. II А стадия – это клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики происходят в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Развивается адаптивное ремоделирование сердца и сосудов. Клиническими проявлениями сердечной недостаточности в эту стадию чаще всего являются такие типичные симптомы, как: одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плохая переносимость физической нагрузки, утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки, пастозность лодыжек. Более чем у 90% пациентов с ИП в нашей работе встречались вышеуказанные симптомы в том или ином сочетании и количестве. Своевременное выявление систолической дисфункции левого желудочка при ИП позволит проводить раннюю диагностику сердечной недостаточности и применять патогенетически обоснованную терапию этого осложнения.

Таким образом, наряду с клиническими проявлениями поражения сердца у больных истинной полицитемией, такими как: кардиалгии, перебои в работе сердца, тахикардия, симптомы сердечной недостаточности, были установлены нарушения структурно-функциональных показателей миокарда. На основании изученных инструментальных параметров (электрофизиологических и эхокардиографических показателей, параметров СМАД), претерпевающих статистически значимые сдвиги уже в начальную

стадию болезни, нами были сформулированы **критерии диагностики поражения сердца** у больных истинной полицитемией:

**Электрофизиологические:**

- увеличение общего количества суправентрикулярных экстрасистол за сутки  $> 350$ ;
- увеличение общего количества желудочковых экстрасистол за сутки  $> 300$ ;
- наличие частых, полиморфных, парных мономорфных желудочковых экстрасистол (II-IVA класс по Лауну-Вольфу);
- увеличение продолжительности среднего скорректированного интервала QT  $> 430$  мс;
- увеличение продолжительности максимального скорректированного интервала QT  $> 470$  мс;
- снижение SDNN  $< 100$  мс;
- снижение SDNNi  $< 40$  мс;
- увеличение LF  $> 740$  мс<sup>2</sup>;
- снижение HF  $< 490$  мс<sup>2</sup>;
- увеличение LF/HF  $> 2,0$ ;
- снижение PNN50  $< 15\%$ ;
- снижение результатов вегетативных проб (с дыханием, ортостатической);
- увеличение TotQRSF  $> 120$  мс;
- снижение RMS40  $< 20$  мкВ;
- увеличение LAS40  $> 39$  мс.

**По данным СМАД:**

- увеличение САД ср (сут)  $> 130$  мм рт. ст.;
- увеличение ДАД ср (сут)  $> 78$  мм рт. ст.;
- увеличение индекса времени гипертензии САД в дневное время  $> 25\%$ ;
- увеличение индекса времени гипертензии САД в ночное время  $> 25\%$ ;
- увеличение индекса времени гипертензии ДАД в дневное время  $> 25\%$ ;
- увеличение индекса времени гипертензии ДАД в ночное время  $> 25\%$ .

### Эхокардиографические:

- увеличение ИОЛП  $> 25,9$  мл/м<sup>2</sup>;
- увеличение объема левого предсердия  $> 40$  мл;
- увеличение объема правого предсердия  $> 38$  мл;
- увеличение базально-поперечного размера ПЖ  $> 30,2$  мм;
- увеличение КДО ЛЖ  $> 55,5$  мл/м<sup>2</sup>;
- увеличение толщины МЖП  $> 11,4$  мм;
- увеличение толщины ЗСЛЖ  $> 11,3$  мм;
- увеличение ОТС ЛЖ  $> 0,45$  ед;
- увеличение толщины МЖП  $> 11,4$  мм;
- увеличение ММЛЖ  $> 180$  г;
- увеличение ИММЛЖ  $> 115$  г/м<sup>2</sup>;
- увеличение скорости трикуспидальной регургитации  $> 250$  см/сек;
- увеличение диаметра легочной артерии  $> 25$  мм;
- снижение E/A митрального (трикуспидального) клапана  $< 0,95$  ед;
- увеличение IVRT  $> 106$  мс;
- увеличение DT<sub>E</sub>  $> 220$  мс;
- снижение E<sub>m</sub> митрального (трикуспидального) клапана  $< 8,3$  см/с;
- снижение E<sub>m</sub>/A<sub>m</sub> митрального (трикуспидального) клапана  $< 0,8$  ед;
- снижение S<sub>m</sub> митрального (трикуспидального) клапана  $< 7,3$  см/с;
- наличие ДДЛЖ, ДДПЖ, легочной гипертензии;
- снижение параметров продольной деформации ЛЖ в 4LS, 2LS, 3LS, GLS  $< 18\%$ ;
- снижение параметров циркулярной деформации ЛЖ в SAX базальный, SAX средний, SAX апикальный, SAX общий  $< 20\%$ .

С целью установления вероятности поражения сердца у больных истинной полицитемией нами был проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В качестве предикторов поражения сердца рассматривали показатели, которые предварительно тестировали на корреляционные взаимосвязи между собой. Переменные, которые сильно

коррелировали между собой ( $r > 0,9$ ) в анализ не включались. Методом логистического регрессионного анализа установлена значимость некоторых инструментальных параметров ( $p$  Вальда  $< 0,05$ ): отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  в точке митрального клапана при тканевой доплерографии, диаметр легочной артерии (DPA, мм), конечный диастолический размер левого предсердия (LAV, мл) в структуре модели, служащей для ранней диагностики поражения сердца у больных истинной полицитемией.

На основании полученной математической модели нами была создана программа ЭВМ «Программа для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией» (Свидетельство регистрации № 2022617565 от 22.04.2022г.) [88]. Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность ранней диагностики поражения сердца при истинной полицитемии. Отношение  $E_m/A_m$  при тканевой доплерографии, диаметр легочной артерии (DPA, мм), конечный диастолический размер левого предсердия (LAV, мл), являясь предикторами развития поражения сердца, могут использоваться в комплексном обследовании больных ИП, что позволяет своевременно и патогенетически обосновано проводить лечение кардиальной патологии у больных истинной полицитемией.

Кроме того, была реализована технология прогнозирования нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка у больных истинной полицитемией на базе многослойного персептрона. В структуру нейронной сети были включены 7 входных нейронов, в качестве которых выступали значения индексированного объема левого и правого предсердий, отношение пиковых скоростей  $E_m/A_m$  фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии, продолжительность скорректированного интервала QT max, индексы времени гипертензии САД в дневное и ночное время и уровень гемоглобина. Наличие отклонений в этих показателях свидетельствует о высоком риске развития продольной деформации левого

желудочка у больных истинной полицитемией, как раннего проявления сократительной дисфункции ЛЖ. На основании полученной математической модели нами была создана программа ЭВМ (калькулятор), позволяющая в клинической практике рассчитать риск развития продольной деформации левого желудочка у пациентов с ИП.

## ВЫВОДЫ

1. У больных истинной полицитемией имеются суправентрикулярные нарушения ритма в 81,5% случаев у пациентов с I стадией, у 91,3% - со II стадией, у 100% - со III стадией. Желудочковые аритмии встречаются у 88,9% больных с I стадией истинной полицитемии, у 100% - со II и со III стадиями, при этом редкая желудочковая экстрасистолия преобладает при I стадии истинной полицитемии, частая желудочковая экстрасистолия - при II и III стадиях, а полиморфные и парные мономорфные желудочковые экстрасистолы встречаются лишь при III стадии. У пациентов с истинной полицитемией регистрируется вегетативный дисбаланс в виде снижения общей мощности спектра ВРС, преобладания симпатикотонии и ослабления вагусных влияний, увеличивается продолжительность скорректированного интервала QT, поздние потенциалы желудочков в 6,6 раза чаще регистрируются по сравнению с контролем.
2. У 47,6% больных с истинной полицитемией диагностирована артериальная гипертензия, частота которой нарастала в зависимости от тяжести полицитемии: у пациентов с I стадией болезни АГ не зарегистрирована, при II стадии истинной полицитемии АГ установлена в 73,9% случаев (17 больных), а при III стадии - в 100% случаев (13 больных). У 69,8% больных истинной полицитемией установлены патологические типы суточного профиля артериального давления, среди которых регистрировались профили с избыточным снижением (44,4%) и недостаточным снижением (25,4%) АД ночью.
3. У пациентов с истинной полицитемией развиваются процессы ремоделирования миокарда: увеличивается индексированный объем левого предсердия у 37% больных при I стадии, 78,3% при II стадии и у 100% при III стадии ( $P=0,0001$ ), возрастает объем правого предсердия у 44,4% больных при I стадии, 73,9% при II стадии и у 100% при III стадии ( $P=0,0001$ ), повышается индекс массы миокарда левого желудочка у 55,6%

больных при I стадии, 78,3% при ПА стадии и у 100% при ПБ стадии ( $P=0,0001$ ), увеличивается конечный диастолический объем правого предсердия у 51,9% больных при I стадии, 65,7% при ПА стадии и у 100% при ПБ стадии ( $P=0,0001$ ), развивается легочная гипертензия у 39,1% больных со ПА стадией и у 61,6% - со ПБ стадией заболевания ( $P=0,0001$ ). При истинной полицитемии развивается диастолическая дисфункция левого желудочка у 70,4% больных с I стадией, у 91,3% – со ПА и у 100% – со ПБ стадиями ( $P<0,001$ ), диастолическая дисфункция правого желудочка – у 17,4% больных со ПА и у 46,2% – со ПБ стадиями ( $P<0,001$ ).

4. У больных истинной полицитемией I и II стадий фракция выброса левого желудочка сохраняется в норме, однако параметры глобальной продольной деформации левого желудочка снижаются у 92,6% больных с I стадией и у 100% – со ПА и ПБ стадиями ( $P=0,0001$ ). Параметры циркулярной деформации левого желудочка также снижаются у 85,2% больных с I стадией истинной полицитемии и у 100% пациентов со ПА и ПБ стадиями ( $P=0,0001$ ).
5. Многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал, что независимыми факторами риска развития нарушений глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у больных истинной полицитемией являются увеличение индексированного объема левого и правого предсердий, снижение отношения пиковых скоростей  $E_m/A_m$  фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии, увеличение скорректированного интервала QT max, увеличение индексов времени гипертензии САД в дневное и ночное время и повышение уровня гемоглобина.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения частоты и характера нарушений ритма сердца у больных истинной полицитемией рекомендуется проведение холтеровского мониторирования ЭКГ с изучением электрофизиологических особенностей. При снижении SDNN  $< 100$  мс, RMS40  $< 20$  мкВ и увеличении LF/HF  $> 2,0$ , TotQRSF  $> 120$  мс и LAS40  $> 39$  мс обоснован динамический контроль холтеровского мониторирования ЭКГ для определения эффективности и безопасности проводимой терапии.
2. У пациентов с истинной полицитемией обосновано проводить комплексное обследование, включающее проведение суточного мониторирования АД, исследование variability ритма сердца, продолжительности скорректированного интервала QT, поздних потенциалов желудочков, эхокардиографическое исследование с определением показателей структуры миокарда, центральной гемодинамики, диастолической функции желудочков методом тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии. Полученные показатели представлены в разработанном калькуляторе, который позволяет определить группу пациентов с истинной полицитемией, которым показано проведение углубленной эхокардиографии с определением параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка. Выявленные нарушения деформации миокарда являются дополнительными информативными маркерами доклинических признаков систолической дисфункции сердца.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Целесообразно продолжить изучение поражения сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией, в частности, провести исследование эндотелиальной функции, параметров микроциркуляции, эхоангиографии брахиоцефальных сосудов и сосудов конечностей у данной категории пациентов во взаимосвязи с нарушениями морфо-функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT, поздними потенциалами желудочков, а также нарушениями ритма сердца. Изучить роль эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и изменений параметров эхоангиографии в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных истинной полицитемией.
2. Учитывая полученные данные о нарушениях электрофизиологических показателей сердца, развитии желудочковых аритмий высокого класса, артериальной гипертензии, систоло-диастолической дисфункции миокарда и гипертрофии левого желудочка, а также легочной гипертензии у пациентов с истинной полицитемией, представляется важным решение проблемы комплексного лечения больных с полицитемией у кардиолога с применением патогенетически обоснованных методов, направленных на лечение и профилактику опасных нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, сосудистых катастроф и преждевременной сердечной смерти.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ВИБР – время изоволюметрического расслабления левого желудочка
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВРС – вариабельность сердечного ритма
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- дн – дневное
- ИВАД – индекс времени артериального давления
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИП – истинная полицитемия
- КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
- КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
- КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
- КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
- КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- н – ночное
- НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
- ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
- САД – систолическое артериальное давление
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СНС АД – степень ночного снижения артериального давления

СрАД – среднее артериальное давление  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СУ – систолическое укорочение  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка  
ФВ – фракция выброса левого желудочка  
ФМН – фракция медленного наполнения левого желудочка  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка  
А – кровоток во время систолы предсердий  
DPA – диаметр легочной артерии  
Е – кровоток раннего диастолического наполнения левого желудочка  
HF – мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц  
LAV – конечный диастолический объем левого предсердия  
LF – мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц  
pNN50% – доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс  
rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N  
SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR  
SDNNi – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR  
Tp – общая мощность спектра variability ритма сердца

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 28-43.
2. Акрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии / Э.Г. Акрамова // Практическая медицина. – 2018. – № 1 (112). – С. 69–73.
3. Алехин М.Н. Сопоставление эхокардиографических алгоритмов оценки диастолической функции у кардиологических пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 1. – С. 76-83.
4. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алехин. – Москва : Издательский дом Видар, 2012. – 88 с. – ISBN 978-5-88429-164-5.
5. Ардашев А.В. Клиническая аритмология / А.В. Ардашев. – Москва : Медпрактика-М, 2009. – 1220 с. – ISBN 978-5-98803-198-7.
6. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: инновационный подход к мониторингу течения заболевания / Н.С. Козлова, И.Л. Давыдкин, В.П. Захаров, А.А. Маганева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1282-1285.
7. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции / И.Л. Давыдкин, Н.С. Козлова, И.А. Золотовская, Е.В. Ройтман // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 610-619.
8. Бобров А.Л. Справочник по эхокардиографии : учебное пособие / А.Л. Бобров, А.В. Черномордова ; под ред. А.Н. Куликова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 96 с. – ISBN 978-5-9704-6474-8.

9. Богатырева М.М-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике / М.М-Б. Богатырева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 6, № 20. – С. 4-14.
10. Бокерия Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Л.А. Глушко // Анналы аритмологии. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 69-79.
11. Взаимосвязь нарушения глобальной деформации левого желудочка и функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова [и др.]. – DOI : 10.52485/19986173\_2022\_1\_122 // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 1. – С. 122-129.
12. Влияние генетических особенностей системы гемостаза на тромботические осложнения у больных истинной полицитемией ) / Д.И. Шихбабаева, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 86-88.
13. Влияние проводимой терапии на состояние плазменного гемостаза у больных истинной полицитемией / Н.Н. Силина, Н.Е. Корсакова, О.Г. Головина [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 75-86.
14. Войцеховский В.В. Гипоксические эритроцитозы / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, Н.Д. Гоборов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 61. – С. 107-119.
15. Гайдукова С.Н. Содержание свободного гепарина в плазме крови пациентов с истинной полицитемией и частота неврологических общемозговых симптомов / С.Н. Гайдукова, Е.В. Ткаченко, Ю.С. Бублий // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 47-57.
16. Галимская В.А. Новые показатели миокардиальной работы в оценке систолической функции левого желудочка / В.А. Галимская, А.В. Бабина //

- Вестник Пензенского государственного университета. – 2021. – № 3. – С. 14-21.
17. Гематология : руководство для врачей / Б.В. Афанасьев, А.А. Ганапиев, Л.С. Зубаровская [и др.] ; под ред. Н.Н. Мамаева. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 656 с. – ISBN 978-5-299-01006-0.
  18. Гончарова Е.В. Особенности формирования анемической кардиомиопатией у пациентов с хронической железодефицитной анемией в условиях Забайкальского края / Е.В. Гончарова, А.В. Говорин, М.В. Чистякова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 10-14.
  19. Гороховская Г.Н. Влияние диуретона на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией с истинной полицитемией / Г.Н. Гороховская, А.И. Завьялова, А.И. Мартынов // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 26-32.
  20. Горский П.О. Кардиогемодинамические показатели миокарда у пациентов с истинной полицитемией / П.О. Горский, Е.В. Гончарова. – DOI: 10.20333/25000136-2022-4-46-53 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 4. – С. 46-53.
  21. Горский П.О. Нарушения ритма и электрофизиологические параметры сердца у пациентов с истинной полицитемией / П.О. Горский, Е.В. Гончарова. – DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_94 // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 1. – С. 94-103.
  22. Горский П.О. Нарушения ритма у пациентов с истинной полицитемией / П.О. Горский, Е.В. Гончарова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 74.
  23. Горский П.О. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией / П.О. Горский, Е.В. Гончарова. – DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-76-82 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 76-82.

24. Горский П.О. Показатели суточного мониторирования артериального давления в зависимости от стадии истинной полицитемии / П.О. Горский, Е.В. Гончарова. – DOI: 10.17513/spno.32078 // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – Т. 1, № 5. – С. 107-121. – URL: <http://dx.doi.org/10.17513/spno.32078> (дата обращения: 20.02. 2023).
25. Горский П.О. Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с истинной полицитемией / П.О. Горский, Е.В. Гончарова // Материалы IX съезда терапевтов Забайкальского края : сборник трудов / под общей ред. Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 59-60.
26. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко. – DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45> // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
27. Гринчук И.И. Современные возможности трансторакальной эхокардиографии в оценке систолической функции левого желудочка / И.И. Гринчук, А.Г. Булгак, Н.С. Усс. – DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.1.007> // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 67-79.
28. Демидова А.В. Эритремия и эритроцитозы / А.В. Демидова, Н.Д. Хорошко // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – Москва : Ньюдиамед, 2003. – Т. 2. – С. 21-27.
29. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста) / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.М. Ковригина [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 7. – С. 25-30.
30. Екимов В.В. Оценка продольной деформации миокарда левого желудочка у лиц без манифестной кардиоваскулярной патологии посредством методики «спекл-трекинг» / В.В. Екимов, В.Б. Грищенко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 1-2. – С. 102-107.



31. Есина Е.Ю. Вариабельность ритма сердца и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Ю. Есина, В.В. Лютов, В.Н. Цыган // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 15-19.
32. Завьялова А.И. Артериальная гипертензия и безболевая ишемия миокарда при истинной полицитемии : специальность 14.00.06 "Кардиология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Завьялова Алла Ивановна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 45 с.
33. Зверева О.Н. Частота сосудистых осложнений при истинной полицитемии / О.Н. Зверева // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2021. – С. 106-107. – ISBN 978-5-6040648-4-9.
34. Зырина Г.В. Клинико-нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга при истинной полицитемии / Г.В. Зырина, Т.А. Слюсарь. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-3-58-62 // Медицинский алфавит. – 2021. – № 3. – С. 58-62.
35. Инфаркт головного мозга как первое проявление эритремии / С.Г. Жданова, С.С. Петриков, Г.Р. Рамазанов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 1. – С. 66-69.
36. Истинная полицитемия в сочетании с артериальной гипертензией: риск развития тромботических осложнений / И.Л. Давыдкин, Е.В. Ройтман, Н.С. Козлова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 2 (70). – С. 23-30.
37. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные / И.Н. Суборцева, Т.И. Колошейнова, Е.И. Пустовая [и др.] // Клиническая

- онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 397-412.
38. Карасева Н.В. Показатели диастолической функции миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / Н.В. Карасева, Е.В. Гончарова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 6. – С. 12–15.
39. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, О.В. Терешина [и др.]. – DOI: 10.15372/SSMJ20190105 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 34-42.
40. Качество жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) / И.Л. Давыдкин, Н.С. Попельнюк, К.В. Наумова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 1. – С. 58-65.
41. Клинико-диагностическое значение оценки показателей электрической нестабильности миокарда при эритремии / М.А. Могурова, В.В. Столярова, Н.Ю. Лещанкина [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – № 4 (26). – С. 16-19.
42. Клинические рекомендации ООСН РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсация (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (6S). – С. 8–158.
43. Ковригина А.М. Истинная полицитемия: новая концепция диагностики и клинические формы / А.М. Ковригина, В.В. Байков // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 115-122.
44. Козлова Н.С. Нарушения микроциркуляции у пациентов с истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 223-226.

45. Козлова Н.С. Особенности нарушений микроциркуляции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Козлова, М.Г. Бакшеев, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2-2. – С. 319-322.
46. Латентная истинная полицитемия / И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, А.Б. Судариков // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1-S1. – С. 72.
47. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 4-е изд. – Москва : Медпрактика-М, 2017. – 504 с. – ISBN 9785988033622.
48. Маскированная форма истинной полицитемии в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний по данным ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России / Ж.В. Трацевская, А.М. Ковригина, Д.И. Чеботарев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 105.
49. Материалы конгресса гематологов // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 17-248.
50. Медведев П.И. Значение продольной систолической деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / П.И. Медведев, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 3. – С. 79-86.
51. Меликян А.Л. Актуальные вопросы таргетной терапии истинной полицитемии / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 355-360.
52. Могурова М.А. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с эритремией / М.А. Могурова, В.В. Столярова, Н.В. Куркина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S. – С. 46а-46б.
53. Морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции

- (COVID-19) / М.В. Чистякова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.]. – DOI: 10.52485/19986173\_2021\_2\_76 // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 2. – С. 76-84.
54. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI: org/10.52485/19986173-2021-1-148 // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 148-153.
55. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 151-163.
56. Мухаметзянова Н.А. Возможности доплерографии в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда / Н.А. Мухаметзянова, М.Р. Валеева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 6. – С. 70-75.
57. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных артериальной гипертензией, обусловленной истинной полицитемией / А.И. Швейнов, Ю.М. Гулидова, М.А. Степченко, Л.И. Князева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1-1. – С. 51.
58. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2018 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 275-315.
59. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева [и др.]

- // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 262-298.
60. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Артюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 4, № 7 (81). – С. 379-472.
61. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / А.В. Ардашев, Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков // Клиническая практика. – 2012. – № 4 (12). – С. 1–77.
62. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6-71.
63. Некоторые аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, О.В. Лагода // Medica mente. Лечим с умом. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 41–44.
64. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 8-е изд., доп. и перераб. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 560 с. – ISBN 5894819830.
65. Особенности поражения коронарных артерий при различных вариантах течения ишемической болезни сердца / А.Н. Кучмин, М.Ю. Ярославцев, Н.В. Афендииков [и др.] // Медлайн. – 2018. – Т. 19 (48). – С. 663-672.
66. Особенности реологических свойств крови у пациентов с истинной полицитемией / Е.В. Ройтман, И.Л. Давыдкин, И.М. Колесникова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – № 3 (63). – С. 8-19.
67. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне истинной полицитемии / Л.П. Муравьева, О.В. Муравьева, Е.В. Михайлова, А.Г. Жуков // Электронный

научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 29-30.

68. Оценка антиишемического эффекта пролонгированной формы триметазидина у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, с использованием методики спекл-трекинг / А.Н. Кучмин, М.Ю. Ярославцев, Н.В. Афендииков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (69). – С. 18–22.
69. Оценка продольной сократимости миокарда левого желудочка у здоровых лиц / А.Н. Кучмин, Е.П. Галова, Д.А. Галактионов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С. 117-120.
70. Оценка риска развития осложнений миелопролиферативных заболеваний на основе метода лазерной доплеровской флоуметрии / А.И. Богомолов, И.Л. Давыдкин, Е.А. Савинов [и др.]. – DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.19 // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 160-168.
71. Повышенная вязкость крови – один из факторов развития кардиоваскулярных осложнений у больных с истинной полицитемией / В.Б. Калиберденко, Э.С. Кузнецов, Л.С. Ганиева [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 2 (68). – С. 23-26.
72. Поражение почек при истинной полицитемии как проблема междисциплинарного взаимодействия / Е.В. Волошинова, К.Н. Сафарова, Е.В. Яковлева, С.И. Сажнова // Клиническая нефрология. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 76-79.
73. Посегментный анализ продольной деформации миокарда левого желудочка у лиц без манифестной кардиоваскулярной патологии / Е.П. Галова, А.Н. Кучмин, Д.А. Галактионов [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – № 19 (42). – С. 572-582.
74. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и

- эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном А-2В / И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 581-582.
75. Применение методики пространственного смещения структуры миокарда (спекл-трекинг) для определения показаний к проведению коронароангиографии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / А.Н. Кучмин, М.Ю. Ярославцев, Н.В. Афендииков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2 (70). – С. 70-73.
76. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – № 4. – 2017. – С. 5-26.
77. Проблема тромботических осложнений при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях / Е.В. Ефремова, С.В. Волошин, Л.П. Папаян [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 19-28.
78. Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления / А.Н. Рябиков, В.П. Гусева, Е.В. Воронина [и др.]. – DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664 // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 653-664.
79. Развернутая и маскированная истинная полицитемия в структуре rh-негативных миелопролиферативных заболеваний / Ж.В. Трацевская, А.М. Ковригина, Д.И. Чеботарев [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 58-66.
80. Различие продольной деформации миокарда у спортсменов разной специализации / Ю.М. Иванова, В.А. Бадтиева, В.И. Павлов, А.С.

- Шарыкин // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27 (S6). – С. 54-55.
81. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.V. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (Прил. 1). – С. 1-28.
82. Ройтман Е.В. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии / Е.В. Ройтман, А.А. Шабалина, М.М. Танашян // Атеротромбоз. – 2020. – № 2. – С. 105-114.
83. Роль генетических особенностей системы гемостаза в развитии тромбозов у больных истинной полицитемией / Д.И. Шихбабаева, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 74-75.
84. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – Москва : Видар, 2008. – 544 с. – ISBN 978-5-88429-100-3.
85. Рыбас А.В. Истинная полицитемия / А.В. Рыбас // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 19-25.
86. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618467 Российская Федерация. Программа для определения риска развития тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией / Козлова Н.С., Давыдкин И.Л., Наумова К.В. [и др.]. – Заявка № 2016616437 ; дата поступления 15.06.2016 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 01.08.2016. – 1 с.
87. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613289. Программа оценки вероятности эндотелиальной дисфункции по показателям микроциркуляции у больных истинной полицитемией / Козлова Н.С., Давыдкин И.Л., Савинов Е.А. [и др.]. – Заявка № 2017610810 ; дата поступления 31.01.2017 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 14.03.2017. – 1 с.



88. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617565 Российская Федерация. Программа для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией / Гончарова Е.В., Горский П.О., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2022617565; дата поступления 11.04.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 22.04.2022. – 1 с.
89. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, Д.И. Шихбабаева // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 4-47.
90. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии / И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, Е.А. Гилязитдинова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № S1. – С. 32-33.
91. Степченко М.А. Динамика провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием терапии / М.А. Степченко // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 24. – С. 113-120.
92. Терапия истинной полицитемии руксолитинибом / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 229-232.
93. Тихоненко В.М. Заключение по холтеровскому мониторингованию / В.М. Тихоненко. – Санкт-Петербург: БХВ-Петербург, 2018. – 128 с. – ISBN 978-5-9775-3990-6.
94. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии / М.М. Танашян, А.А. Шабалина, Е.В. Ройтман [и др.] //

- Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 4. – С. 49-55.
95. Тромбоз коронарных и церебральных сосудов в дебюте истинной полицитемии (собственное наблюдение) / Л. Козлова, Г. Кучма, Н. Соколова [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, № 3. – С. 38-43.
96. Факторы риска тромбозов среди больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями / Т.Н. Александрова, В.Н. Ядрихинская, И.И. Мулина [и др.]. –DOI: 10.25587/SVFU.2018.4 (13).20741 // Вестник северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 28–32.
97. Филатова Е.А. Закономерности нарушения легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронических миелопролиферативных опухолях / Е.А. Филатова, В.М. Калинин, В.В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (23). – С. 19-25.
98. Функциональное состояние миокарда у лиц молодого возраста корейской и европейской этнической принадлежности / Д.Ю. Богданов, В.А. Невзорова, Е.А. Кондрашова, Е.Ю. Шестопапов. – DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-37-42 // Российский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 37-42.
99. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Рн-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 146-150.
100. Цоколов А.В. Влияние фиброзных изменений структур сердца на показатель продольной деформации миокарда / А.В. Цоколов, Л.В. Пискова, А.К. Дзидаханов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 181.
101. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение / А.В. Фролов, А.Г. Мрочек, Т.Г.

- Вайханская [и др.] ; под общ. ред. А.В. Фролова, А.Г. Мрочека. – Минск :  
Беларуская навука, 2014. – 229 с. – ISBN 978-985-08-1797-6.
102. Эритроцитозы в клинической практике / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.С. Целуйко, А.В. Лысенко // Амурский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (14). – С. 7-20.
103. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
104. A new polycythaemia vera-associated SOCS3 SH2 mutant (SOCS3F136L) cannot regulate erythropoietin responses / Y. Suessmuth, J. Elliott, M.J. Percy [et al.] // British Journal of Haematology. – 2009. – Vol. 147 (4). – P. 450-458.
105. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera / C. James, V. Ugo, J.P. Le Couédic [et al.] // Nature. – 2005. – Vol.434 (7037). – P. 1144-1148.
106. Boe E. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing / E. Boe, H. Skulstad, O.A. Smiseth // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 18–20.
107. Castro-Torres Y. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice / Y. Castro-Torres, R. Carmona-Puerta, R.E. Katholi // World J. Clin. Cases. – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 705 – 720.
108. Clinical outcomes under hydroxyurea treatment in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis / A. Ferrari, A. Carobbio, A. Masciulli [et al.] // Haematologica. – 2019. – Vol. 104 (12). – P. 2391-2399.
109. Dameshek W. Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes / W. Dameshek // Blood. – 1951. – Vol. 6 (4). – P. 372–375.
110. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study / R. Manganaro, S.

- Marchetta, R. Dulgheru [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 20 (5). – P. 582–590.
111. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129-2200.
112. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940 // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
113. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia / J.L. Steegmann, M. Bacarani, M. Breccia [et al.]. – DOI: 10.1038/leu.2016.104 // *Leukemia.* – 2016. – Vol. 30, № 8. – P. 1648–1671.
114. Experience in treating portal thromboses in patients with chronic myeloproliferative diseases / A.L. Melikyan [et al.]. – DOI: 10.17116/terarkh201688189-95 // *Ter Arkh.* - 2016. – Vol. 88, №1. – P. 89-95.
115. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction / N.ST. Bendiab, A. Meziane-Tani, S. Ouabdesselam [et al.]. – DOI:10.1177/ 2047487317721644 // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24 (14). – P. 1463–1472.
116. Feasibility and accuracy of automated software for transthoracic three-dimensional left ventricular volume and function analysis: comparisons with two-dimensional echocardiography, three-dimensional transthoracic manual method, and cardiac magnetic resonance imaging / G. Tamborini, C. Piazzese,

- R.M. Lang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.echo.2017.06.026 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2017. – Vol. 30 (11). – P. 1049–1058.
117. Flynn K.E. Quality of life and long term therapy in patients with chronic myeloid leukemia / K.E. Flynn, E. Atallah // Curr. Hematol. Malig. Rep. – 2016. – Vol. 11 (2). – P. 80-85.
118. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction / T. Onishi, S.K. Saha, A. Delgado-Montero [et al.]. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.018 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (5). – P. 587–596.
119. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: The Copenhagen City Heart Study / T. Biering-Sørensen, S.R. Biering-Sørensen, F.J. Olsen [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521 // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 10 (3). – P. 515-521.
120. Gordeuk V.R. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis / V.R. Gordeuk, N.S. Key, J.T. Prchal // Haematologica. – 2019. – Vol. 104 (4). – P. 653-658.
121. Griesshammer M. Thromboembolic events in polycythemia vera / M. Griesshammer, J.J. Kiladjian, C. Besses. – DOI: 10.1007/S00277-019-03625-X // Annals of Hematology. – 2019. – Vol. 98 (5). – P. 5.
122. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendation from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet [et al.]. – DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32 (1). – P. 1–64.
123. Imetelstat Rapidly Induces and Maintains Substantial Hematologic and Molecular Responses in Patients with Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Refractory or Intolerant to Prior Therapy: Preliminary Phase II Results /

- G.M. Baerlocher, E.O. Leibundgut, C. Ayran [et al.] // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2012. – Vol. 120 (21). – P. 179.
124. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software / Y. Nagata, M. Takeuchi, K. Mizukoshi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.021 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (6). – P. 630–641.
125. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis / L.M. Scott, W. Tong, R.L. Levine [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356, № 5. –P. 459-468.
126. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31-36.
127. Luis S.A. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography / S.A. Luis, J. Chan, P.A. Pellikka. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.017 // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94 (1). – P. 125–138.
128. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia / K.R. Anderson, C.R. Chambers, N. Lam [et al.] // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2015. – Vol. 21 (1). – P. 19-25.
129. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117 (10). – P. 2813-2816.
130. Mozos I. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality / I. Mozos, A. Caraba // Disease Markers. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–7.
131. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in hypertension and associated with left ventricular remodeling / S. Wang, H. Hu, M. Lu [et al.]. – DOI:

- 10.1007/s00330-017-4841-9 // Eur. Radiol. – 2017. – Vol. 27 (11). – P. 4620–4630.
132. Na J.O. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography in normal Korean population: Is now to start using in routine clinical practice? / J.O. Na // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2016. – Vol. 24 (4). – P. 270–271.
133. Nikiforov V. Modern possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in clinical practice / V. Nikiforov, L. Nikischenkova // Rational Pharmacotherapy in cardiology. – 2017. – №13 (2). – P. 248–255.
134. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. 1903 / W. Osler // The American Journal of the Medical Sciences. – 2008. – Vol. 335, № 6. – P. 411-417.
135. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms / J. Abellsson, B. Andréasson, J. Samuelsson [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2013. – Vol. 54 (10). – P. 2226-2230.
136. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A.M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26 (5) – P. 85-99.
137. Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles / C. Johnson, K. Kuyt, D. Oxborough, M. Stout. – DOI: 10.1530/ERP-19-0020 // Echo Research and Practice. – 2019. – Vol. 6 (3). – P. 87–98.
138. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–270.
139. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
140. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277–314.
141. Results of a prospective, randomized, open-label phase 3 study of ruxolitinib (RUX) in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU): the RESPONSE trial / S. Verstovsek, J Kiladjian, M. Griesshammer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32 (15s). – P. 7026.
142. Saini K.S. Polycythemia vera-associated pruritus and its management / K.S. Saini, M.M. Patnaik, A. Tefferi // European Journal of Clinical Investigation. – 2010. – Vol. 40, № 9. – P. 828–834.
143. Simson M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction / M.B. Simson // Circulation. – 1981. – Vol. 64 (2). – P. 235-242.
144. Spitzer E. The role of automated 3D echocardiography for left ventricular ejection fraction assessment / E. Spitzer, B. Ren, F. Zijlstra // Cardiac failure review. – 2017. – Vol. 3 (2). – P. 97–102.
145. Spivak J.L. Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation / J.L. Spivak // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152, №. 5. – P. 300-306.
146. Stanton T. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring / T. Stanton, R. Leano, Th. Marwick // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2009. – Vol. 2(5). – P. 356-364.



147. Temporal changes in left ventricular longitudinal strain in general population: Clinical correlates and impact on cardiac remodeling / T. Kuznetsova, E. Nijs, N. Cauwenberghs [et al.]. – DOI: 10.1111/echo.14246// Echocardiography. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 458–468.
148. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937-951.
149. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391-2405.
150. Tpeak Tend interval in long QT syndrome / J.K. Kanters, C. Haarmark, E. Vedel-Larsen [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2008. – Vol. 41, №. 6. – P. 603 – 608.
151. Value of myocardial work for assessment of myocardial adaptation to increased afterload in patients with high blood pressure at peak exercise / M.J. Mansour, W. Aljaroudi, L. Mansour [et al.] // Int. J. Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 36, № 9. – P. 1647–1656.
152. Vaquez L. Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante / L. Vaquez // C. R. Soc. Biol. (Paris). – 1892. – № 44. – P. 384-388.
153. Wasserman L.R. Polycythemia Treatment. A Panel Discussion / L.R. Wasserman // Blood. – 1968. – Vol. 32 (3). – P. 483-506.