

*Сергеев С.В.*

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В статье представлен анализ результатов фармакотерапии анемического синдрома у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Выявлено, что анемия является частым клинико-лабораторным синдромом и усиливается при проведении полихимиотерапии. Предложенные на сегодня средства коррекции являются недостаточными и не ликвидируют в полном объеме проявления гипоксического синдрома. Рассматриваются перспективы коррекции анемического синдрома у больных лейкозами.

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные заболевания, анемический синдром, фармакокоррекция.

*Sergeev S.V.*

#### OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES WITH ANEMIA

**Summary.** The paper presents an analysis of the results of pharmacotherapy anemic syndrome in patients with chronic myeloproliferative disease. Found that anemia is a common clinical syndrome and laboratory increases during chemotherapy. The proposed today means correction is inadequate and does not fully eliminate the manifestations of hypoxic syndrome. The prospects correction anemic syndrome in patients with leukemia.

**Key words:** chronic myeloproliferative disease, anemic syndrome farmakokorektsiya.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2012р.

© Бабляк С.Д., Лозинський С.Е.

УДК: 616/12-008.331.1:616.12

*Бабляк С.Д., Лозинський С.Е.*

Львівська обласна клінічна лікарня (вул. Чернігівська, 7, м. Львів, 79017); Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

#### ПРОБЛЕМИ І ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

**Резюме.** Обстежено 111 чоловіків з артеріальною гіпертензією і визначено частоту різних геометричних конфігурацій лівого шлуночка та їх взаємозв'язок з клінічними, гемодинамічними, біохімічними та ехокардіографічними показниками. Концентричне ремоделювання виявилось найбільш поширеним варіантом (36,9%) геометрії лівого шлуночка. Пацієнти з такою геометрією суттєво відрізнялись від володарів інших моделей будови лівого шлуночка за частотою обтяженого сімейного анамнезу та цукрового діабету, а також за показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, а отже, є можливою асоціація між геометрією лівого шлуночка та відомими клініко-біохімічними факторами ризику.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, концентричне ремоделювання, ексцентрична гіпертрофія, концентрична гіпертрофія.

#### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним чинником ризику мозкових інсультів, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (СН) та серцево-судинної смерті серед населення похилого віку. При цьому важкість клінічних проявів і прогноз у літніх пацієнтів з АГ визначаються не лише ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), але і субклінічним ураженням органів-мішеней (серця, кровоносних судин та нирок). Зокрема, додаткову прогностичну інформацію надають зміни структури лівого шлуночка (ЛШ), що виявляються при ехокардіографічному обстеженні (ЕхоКГ). Даний метод викликає підвищений інтерес через його здатність точно оцінювати масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і його геометричний тип [Mancia et al., 2009]. Сьогодні в поняття "гіпертензивне серце" вже не вкладається уява лише про гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ). В сучасній літературі використовується термін "ремоделювання міокарда", який означає зміну структури (розміри, маса, форма) і функції серцевого м'язу у відповідь

на гемодинамічне перевантаження або пошкодження міокарда в комплексі з нейрогуморальною активацією. Ремоделювання може бути як наслідком спортивних навантажень, вагітності, так і патологічних процесів [Cohn et al., 2000]. Одна з найбільш поширених сучасних класифікацій [Ganau et al., 1992] виділяє 4 геометричні варіанти ЛШ при АГ, в залежності від величини індексу ММЛШ (ІММЛШ) і відносної товщини стінок (ВТС), як це представлено на рисунку 1.

Одне з перших досліджень, яке виявило той факт, що пацієнти з АГ і концентричним ремоделюванням (КР) мають значно вищий серцево-судинний ризик, ніж хворі з нормальною геометрією (НГ), було проведене італійськими кардіологами [Verdecchia et al., 1995], які представили результати свого спостереження 694 пацієнтів обох статей з АГ і нормальною масою ЛШ впродовж досить тривалого періоду (до 7,7 року, в середньому 2,7 року). КР визначали як варіант серцевої геометрії, при якому відношення подвоєної суми

|             |                               |                             |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| ВТС<br>0,43 | Концентричне<br>ремоделювання | Концентрична<br>гіпертрофія |
|             | Норма                         | Ексцентрична<br>гіпертрофія |
|             | Нормальний                    | Збільшений                  |
|             | ІММЛШ (г/м <sup>2</sup> )     |                             |

**Рис. 1.** Класифікація нормальних і патологічних конфігурацій ЛШ в залежності від величин ВТС та ІММЛШ.

міжшлуночкової перетинки або задньої стінки ЛШ до розміру ЛШ в кінці діастолі дорівнює або перевищує 0,45. Відповідно до їх даних, частота КР становила 39,2%. Під час спостереження мало місце 29 серцево-судинних подій. Після оцінки незалежних асоціацій між окремими коваріаціями (вік, стать, діабет, ІММЛШ, середній офісний АТ) за допомогою пропорційних розрахункових моделей Кокса було встановлено, що сумарний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій був значно вищий у групі КР в порівнянні з групою НГ (відносний ризик 2,56, 95% конфіденційний інтервал від 1,20 до 5,45,  $p < 0,01$ ). Подальші дослідники, незважаючи на використання дещо відмінних розрахунків ІММЛШ та ВТС, незалежно один від одного підтверджували ту закономірність, що КР не є доброякісний варіант компенсаторної адаптації ЛШ, а початковий маркер несприятливої зміни серцевої структури, який відносно легко виявляється за допомогою ЕхоКГ і потребує активізації медикаментозного антигіпертензивного лікування для профілактики потенційних серцево-судинних ускладнень [Bluemke, Kronmal, 2008; Lavie et al., 2008; Pierdomenico et al., 2011].

Таким чином, КР як прояв патологічної конфігурації характеризується відсутністю ГЛШ і відносним потовщенням стінок ЛШ.

*Метадослідження* - розкрити клінічні, гемодинамічні, біохімічні та ехографічні відмінності між пацієнтами з КР та пацієнтами з іншими геометричними варіантами ЛШ у чоловіків похилого віку з АГ II - III стадії.

### Матеріали та методи

На базі Львівської обласної клінічної лікарні та Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення ми провели власне дослідження з 111 пацієнтами чоловічої статі віком 60 - 75 років з АГ (68,8±6,1). Обстежували хворих з АГ II - III стадії з систолічним АТ (САТ) в межах 130 - 190 мм рт.ст. У дослідження не включали пацієнтів з симптоматичними АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (фракція викиду ЛШ  $\leq 50\%$ ), хронічною ревматичною хворобою, патологією щитоподібної залози, гемодинамічно значимими аритміями. До початку обстеження переважна більшість пацієнтів (103 особи - 92,79%) отримували систематичне або спорадичне антигіпертензивне лікування. У обстежуваних пацієнтів здійснювався об'єктивний огляд, вимірювання САТ і діастолічного АТ (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) в спокої, індекс маси тіла (ІМТ) по формулі Quetelet:

ІМТ=маса тіла (кг)/(ріст (м<sup>2</sup>)) з урахуванням додаткових факторів ризику (ФР) (паління, цукровий діабет (ЦД), обтяжений сімейний анамнез по АГ або ішемічній хворобі серця (ІХС)). З лабораторних показників визначали натще рівні ліпідних фракцій - холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХЛВГ), низької густини (ХЛНГ), тригліцеридів (ТГ) та інших біохімічних маркерів - глюкози та креатиніну. ЕхоКГ проводилося на апараті Vivid S6 GE Healthcare (США) та Hewlett Packard Sono 2000 (США) з датчиком частотою 2,5 МГц у М-модальному та двовимірному режимах в стандартних ехокардіографічних позиціях. На основі показників ВТС і ІММЛШ оцінювалася геометрична модель міокарда ЛШ. ММЛШ розраховувалася по формулі Devereux [Devereux et al., 1986]:

ММЛШ (г) = 1,04 x ([КДРЛШ+ТЗСд+ТМШПд]3-[КДРЛШ]3)-13,6; де КДРЛШ - кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ТЗСд - товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, ТМШПд - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, виражені в см. ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ (г) до росту пацієнтів, піднесеного до ступеня 2,7 (м<sup>2,7</sup>). Значення ІММЛШ  $\geq 51$  г/м<sup>2,7</sup> вважалося ознакою ГЛШ [Taylor et al., 2007]. ВТС розраховували за формулою:

$$ВТС = \frac{2 \cdot ЗСЛШ_d}{КДРЛШ}$$

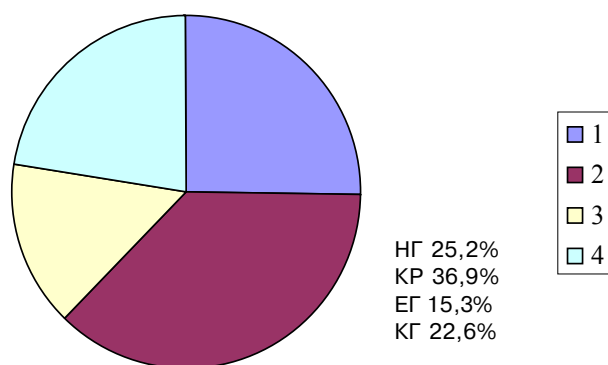
і вважали збільшеною при значенні  $\geq 0,43$  [Lavie et al., 2006]. Після розрахунків ІММЛШ та ВТС, в залежності від отриманих даних відносили пацієнтів до однієї з 4 груп згідно класифікації Ganau [Ganau et al., 1992].

Після ехографічного обстеження серця розраховували ІММЛШ та ВТС і, в залежності від отриманих даних, відносили пацієнтів до однієї з чотирьох груп: НГ, КР, ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) і концентрична гіпертрофія (КГ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel та пакета комп'ютерних програм Statistica for Windows 5.0 (Stat Soft Inc., США, версія 5,0). Значення неперервних змінних при нормальному розподілі представлені у вигляді  $M \pm m$ , де М - середнє значення показника, m - стандартне відхилення середньої величини. У якості порогового рівня статистичної значимості було прийняте значення  $p=0,05$ .

### Результати. Обговорення

У дослідженні представлено всі 4 типи можливих геометричних варіантів ЛШ згідно вищезгаданої класифікації [Ganau et al., 1992]. Група з НГ складалася з 28 пацієнтів (25,2%), група з КР - з 41 (36,9%), група з ЕГ - з 17 (15,3%) і група з КГ - з 25 (22,6%), як представлено на рисунку 2. Розподіл геометричних варіантів ЛШ у нашому дослідженні має певні подібності з дослідженням ARIC [Taylor et al., 2007]. Останнє вивчало афроамериканців віком від 49 до 75 років і виявило наступне співвідношення НГ, КР, ЕГ і КГ для чоловіків: 26,0%, 38,4%, 8,3% і 27,3%. Як видно з рис.2, частота НГ і КР в



**Рис. 2.** Частота геометричних варіантів ЛШ у літніх чоловіків з АГ (n=111).

нашій роботі і дослідженні ARIC майже співпадають, але частота ЕГ серед наших пацієнтів майже удвічі нижча, а частота КГ дещо вища.

Клінічні, гемодинамічні, антропометричні, біохімічні та ехокардіографічні показники обстежуваних пацієнтів в залежності від їх належності до певної групи представлені нижче в таблиці 1.

Групи пацієнтів з різними геометричними варіантами ЛШ були майже ідентичними по віку. По частоті ЦД і обтяженого сімейного анамнезу (ОСА) група з КР дещо перевищувала групу з НГ і помітно поступалася групам з ЕГ і КГ, але при аналізі поширеності ЦД дані виглядали набагато переконливіші.

При аналізі гемодинамічних та антропометричних показників було виявлено, що в групі КР показник САТ був майже однаковий з аналогічним показником у групі НГ, помірно поступався САТ у групі ЕГ і значно - у групі КГ (різниця достовірна з усіма трьома групами). Що стосується ДАТ, то у групі КР він взагалі був найнижчий.

Величина ЧСС у групі з КР значно і достовірно перевищувала аналогічну величину у групі НГ і приблизно дорівнювала - у групах з ЕГ і КГ (дані недостовірні). Стосовно ІМТ, то у групі КР він був близький до відповідного показника у групі НГ, помітно поступаючи аналогічним величинам у групах ЕГ і КГ (всі порівняння достовірні).

При аналізі біохімічних показників у групі КР достовірно спостерігався найвищий ХЛВГ (незначно перевищував аналогічні показники у групах НГ і ЕГ, і виражено - у групі КГ). Також у групі КР достовірно спостерігався найнижчий ХЛНГ. Стосовно ТГ було виявлено, що у групі КР їх рівень помітно перевищував не лише відповідну величину у групі НГ, але і ЕГ (дані достовірні). Рівень глюкози натще у групі КР також був достовірно найнижчий. Рівень креатиніну у групі КР помітно перевищував відповідну величину у групі НГ (дані достовірні). Біохімічні показники групи з КР виглядали більш "фізіологічними" в порівнянні з групами ЕГ і КГ.

При порівнянні ехографічних показників ІММЛШ у групі КР був незначно вищий ніж у групі НГ, помітно поступаючи аналогічним величинам у групах ЕГ і КГ (всі порівняння достовірні). ВТС у групі КР була незначно нижча за аналогічний показник у групі КГ, помітно перевищуючи ВТС у групах НГ і ЕГ (всі порівняння достовірні).

Таким чином, дані наших спостережень підтверджують ту особливість, що різні форми геометричних варіантів ЛШ у літніх чоловіків з АГ мають не лише подібності, але і відмінності стосовно клінічних особливостей, гемодинамічних і біохімічних показників, і, можливо, потребують різних лікувальних підходів. Остання гіпотеза вимагає подальшого дослідження впливу різноманітних медикаментозних стратегій на динаміку ехографічних показників.

**Таблиця 1.** Характеристика учасників дослідження - літніх чоловіків з АГ (n=111).

| Показник   | Пацієнти без ГЛШ (n=69) |           | Пацієнти з ГЛШ (n=42) |           | P, величина відмінностей між групами |              |              |
|--|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------------------|--------------|--------------|
|  | НГ (n=28)               | КР (n=41) | ЕГ (n=17)             | КГ (n=25) | між КР і НГ                          | між КР та ЕГ | між КР та КГ |
| <b>Клінічні особливості:</b>                                 |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| Паління, кількість осіб (%)                                  | 3 (10,7)                | 5 (12,2)  | 3 (17,6)              | 3 (12,0)  | 0,043                                | 0,148 нд.    | 0,215 нд.    |
| ЦД 2-го типу, кількість осіб (%)                             | 0 (0)                   | 1 (2,4)   | 1 (5,9)               | 2 (8,0)   | 0,029                                | 0,041        | 0,038        |
| Обтяжений сімейний анамнез по АГ або ІХС, кількість осіб (%) | 3 (10,7)                | 6 (14,6)  | 5 (29,4)              | 8 (32,0)  | 0,037                                | 0,069 нд.    | 0,029        |
| <b>Гемодинамічні та антропометричні показники:</b>           |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| САТ, мм рт. ст.  | 147±16                  | 146±19    | 154±15                | 167±21    | 0,011                                | 0,041        | 0,026        |
| ДАТ, мм рт. ст.  | 96±9                    | 93±8      | 95±12                 | 102±11    | 0,034                                | 0,082 нд.    | 0,025        |
| ЧСС, уд/хв.  | 68±8                    | 78±7      | 75±12                 | 77±10     | 0,005                                | 0,147 нд.    | 0,104 нд.    |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 26,9±4,2                | 27,2±5,5  | 28,6±5,4              | 28,2±4,9  | 0,004                                | 0,009        | 0,017        |
| <b>Біохімічні показники:</b>                                 |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| ХЛВГ, ммоль/л  | 1,29±0,34               | 1,31±0,28 | 1,27±0,26             | 1,12±0,23 | 0,006                                | 0,014        | 0,044        |
| ХЛНГ, ммоль/л  | 3,67±0,45               | 3,42±0,57 | 3,91±0,76             | 3,82±0,68 | 0,039                                | 0,026        | 0,040        |
| ТГ, ммоль/л  | 1,28±0,53               | 1,75±0,44 | 1,65±0,48             | 1,82±0,55 | 0,034                                | 0,022        | 0,046        |
| Глюкоза, ммоль/л   | 4,9±1,2                 | 4,7±1,1   | 5,2±1,2               | 5,8±1,4   | 0,030                                | 0,027        | 0,037        |
| Креатинін, мкмоль/л  | 72,5±6,3                | 82,4±5,9  | 79,3±9,8              | 87,8±8,2  | 0,042                                | 0,256 нд.    | 0,439 нд.    |
| <b>Ехографічні показники:</b>                                |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>                                    | 41,4±8,5                | 43,0±7,6  | 56,5±5,4              | 59,2±8,6  | < 0,001                              | 0,009        | 0,004        |
| ВТС  | 0,37±0,06               | 0,48±0,05 | 0,34±0,09             | 0,51±0,08 | 0,002                                | 0,005        | 0,018        |

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. У чоловіків з АГ віком від 60 до 75 років концентричне ремоделювання є найбільш поширеним варіантом геометричної моделі серця. Відмінністю груп з нормальною геометрією та концентричним ремоделюванням, згідно даних нашого дослідження, є більший відсоток пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у групі концентричного ремоделювання. У пацієнтів з концентричним ремоделюванням спостерігається менша частота серцевих скорочень, нижчий ХЛНГ, значно вищі ТГ та креатинін.

2. В обстежених пацієнтів з концентричним ремоделюванням значно рідше, ніж серед хворих з ексцентричною гіпертрофією, зустрічаються особи з цукровим

діабетом. У них нижчий систолічний артеріальний тиск, індекс маси тіла, а показники біохімічного обстеження характеризуються меншим рівнем ХС ЛНГ та глюкози і вищим рівнем ХС ЛВГ та ТГ.

3. У пацієнтів з концентричним ремоделюванням рідше, ніж при концентричній гіпертрофії, зустрічається цукровий діабет і обтяжений сімейний анамнез. У них, також, достовірно нижчі систолічний і діастолічний артеріальний тиск, індекс маси тіла, менш атерогенний ліпідний профіль крові (включно з тригліцеридами) та нижчий рівень глюкози.

Отримані нами дані дозволяють припустити наявність асоціації між варіантами геометричної моделі лівого шлуночка та відомими клініко-біохімічними факторами ризику.

## Список літератури

- Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / [Verdecchia P., Shillaci J., Borgioni C. et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - № 25(4). - P. 871-878.
- Bluemke D. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D. Bluemke, R. Kronmal // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - 52(25). - P. 2148-2155.
- Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis / [Pierdomenico S.D., Di Nicola M., Pierdomenico A.M. et al.] // J. of Human Hypertension. - 2011. - № 25. - P. 585-591.
- Cohn J.N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum of cardiac remodeling. Behalf of an International Forum of Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - 35. - p. 569.
- Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings / [Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al.] // Am. J. Cardiol. - 1986. - № 57. - P. 450-458.
- Impact of left ventricular geometry on prognosis - a review of Ochsner studies / [Lavie C. J., Milani R. V., Shah S. B. et al.] // Ochsner J. - 2008. - № 8. - P. 11-17.
- Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction / [Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. et al.] // Am. J. Cardiol. - 2006. - № 98. - P. 1396-1399.
- Patterns of left ventricular and geometric remodeling in essential hypertension / [Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - № 19(7). - P. 1559-1560.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / [Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.] // J. Hypertens. - 2009. - № 27. - P. 2121-2158.
- Taylor H.A. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease / H.A. Taylor, A.D. Penman, H. Han // Am. J. Cardiol. - 2007. - № 99(10). - P. 1414-1420.

**Бабляк С.Д., Лозинский С.Е.**

## ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Резюме.** Обследовано 111 мужчин с артериальной гипертензией и определена частота различных геометрических конфигураций левого желудочка и их взаимосвязь с клиническими, гемодинамическими, биохимическими и эхокардиографическими показателями. Концентрическое ремоделирование оказалось наиболее распространенным вариантом (36,9%) геометрии левого желудочка. Пациенты с такой геометрией существенно отличались от обладателей других моделей левого желудочка с частотой отягощенного семейного анамнеза и сахарного диабета, а также по показателям липидного и углеводного обменов, а значит, возможна ассоциация между геометрией левого желудочка и известными клинико-биохимическими факторами риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия, концентрическая гипертрофия.

**Bablyak S.D., Lozinsky S.E.**

## DIFFICULTIES AND KEY FEATURES OF DIAGNOSTICS OF LEFT VENTRICULAR REMODELING IN ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSION

**Summary.** In 111 men with hypertension the frequencies of different geometric configurations of the left ventricle and their relationship with clinical, hemodynamic, biochemical and echocardiographic parameters were defined. Concentric remodeling was the most common form (36,9%) of the left ventricular geometry. Patients with such geometry significantly differed from the owners of other models of the left ventricle. That difference was in the frequency of family history of hypertension and diabetes, as well as in the means of lipid and carbohydrate metabolism, and thus an association between the geometry of the left ventricle and the known clinical and biochemical risk factors may be possible.

**Key words:** hypertension, concentric remodeling, eccentric hypertrophy, concentric hypertrophy.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2012р.