

ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ПОРУШЕНЬ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗУ НА ВАЖКІСТЬ КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Микитюк М. Р.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
Харківська медична академія післядипломної освіти
myroslavamk@mail.ru*

Несприятливий прогноз акромегалії обумовлений розвитком артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і специфічної (акромегалоїдної) кардіоміопатії [1]. Показано, що хронічна гіперсекреція соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) та інсуліноподібного ростового фактора-1 (ІРФ-1) призводить до специфічних змін серцевого м'язу і підвищення апоптозу кардіоцитів [2]. Ознакою кардіоміопатії за акромегалії є формування концентричної гіпертрофії обох шлуночків серця з прогресуючим порушенням діастолічної і систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) [3]. В дослідженнях показано залежність виразності гіпертрофії ЛШ від рівня артеріального тиску у хворих на акромегалію [4]. Так, А. Солао і співавт. повідомляють про значуще підвищення артеріального тиску і погіршення систолічної і діастолічної функції ЛШ на піку фізичного навантаження у хворих на акромегалію з нормальним артеріальним тиском порівняно з репрезентативною за віком групою контролю [1]. Автори також вказують на зв'язок між загальною тривалістю захворювання (проміжок часу від появи перших скарг до проведення дослідження) і важкістю структурно-функціональних змін серця у хворих на акромегалію, зокрема з фракцією викиду (ФВ) ЛШ. В той же час, за деякими джерелами, навіть за короткої експозиції високого рівня СТГ і ІРФ-1 у хво-

рих на акромегалію формуються структурно-функціональні зміни міокарда [5]. За даними G. Minniti і співавт., підвищення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і ехокардіографічні ознаки діастолічної (ДДЛШ) і систолічної (СДЛШ) дисфункції ЛШ виявляються у хворих молодого віку із загальною тривалістю захворювання менше 5 років [4].

На особливу увагу заслуговує вплив порушень глюкозного гомеостазу, асоційованих з високими рівнями СТГ і ІРФ-1, на структурно-функціональні властивості міокарда у хворих на акромегалію. Відомо, що цукровий діабет (ЦД) і артеріальна гіпертензія в загальній популяції асоціюються з передчасним розвитком атеросклерозу і є незалежними чинниками ризику ішемічної хвороби серця [6, 7]. Цукровий діабет за акромегалії є вторинним і характеризується виразною інсулінорезистентністю, яку визнано одним з основних предикторів високої летальності внаслідок серцево-судинних ускладнень [8]. Проте, вплив артеріальної гіпертензії і/або порушень глюкозного гомеостазу на перебіг і важкість кардіоміопатії за акромегалії досі залишається остаточно нез'ясованим і потребує подальшого вивчення.

Метою даного дослідження було вивчення впливу порушень глюкозного гомеостазу і/або артеріальної гіпертензії, асоційованих

з високими рівнями соматотропного гормону гіпофіза та інсуліноподібного ростового фактора-1 в крові на частоту та вира-

зність гіпертрофії лівого шлуночка, а також порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на акромегалію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведення дослідження схвалено комісією з питань етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Від усіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь в дослідженні.

Обстежено 121 хворого на акромегалію (75 жінок і 46 чоловіків). У всіх обстежених причиною акромегалії була аденома гіпофіза, верифікована за допомогою магнітно-резонансної томографії головного мозку. Вік хворих в загальній вибірці був від 18 до 75 років ($48,23 \pm 12,19$ років в середньому). Середній вік жінок — $49,88 \pm 11,41$ років, чоловіків — $45,65 \pm 13,03$ років. Загальна тривалість захворювання в загальній вибірці становила 1–38 років, середня — $145,44 \pm 103,45$ місяців.

Клініко-гормональний контроль захворювання здійснювали за міжнародними рекомендаціями [9]. Критеріями його адекватності були відсутність клінічних ознак прогресування акромегалії, рівень СТГ $\leq 2,5$ нг/мл, рівень ІРФ-1 — в межах референтних значень для віку і статі хворого.

Артеріальний тиск вимірювали на плечовій частині лівої руки на рівні серця за допомогою класичного механічного сфігмоманометра CS-110 Premium з манжетом відповідного розміру після 5–10 хвилин перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень артеріального тиску розраховували як середнє трьох послідовних вимірювань. Артеріальну гіпертензію діагностували за рівня артеріального тиску $> 140/90$ мм рт. ст. [10]. Ступінь важкості артеріальної гіпертензії (м'яка, помірна і важка) визначали згідно класифікації ВООЗ 1999 року [11].

Оцінку порушень глюкозного гомеостазу здійснювали згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2012 року [12]. Рівень глікемії натще і впродовж орального тесту толерантності до глюкози (75 г) визначали в плазмі капілярної крові глюкозоокси-

дазним методом на аналізаторі «Biosen C» (ЕКФ, Німеччина).

Рівні СТГ і ІРФ-1 в крові визначали натще після 8-годинного голодування імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) за допомогою комерційних наборів реагентів фірми «ELISA» (DRG Diagnostics, США). З метою адекватної оцінки рівня ІРФ-1 в крові розраховували відсоток від верхньої межі референтного значення для статі і віку хворого (ІРФ-1_{ULN}, %).

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті Aloka SSD-1100 Flexus (Японія) в секторальному, М-модальному та доплерівському імпульсному і постійно-хвильовому режимах. Товщину стінок і розміри порожнин серця у фазі систоли і діастолі вимірювали згідно рекомендацій Американського комітету експертів з ехокардіографії [13].

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R. Devereux, N. Reichek [14]:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot ((a + b + c)^3 - c^3) - 14 \text{ г,}$$

де a — ТМШП (товщина міжшлуночкової перегородки в діастолі), см; b — ТЗСЛШ (товщина задньої стінки ЛШ в діастолі), см; c — КДР (кінцево-діастолічний розмір ЛШ), см.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) (г/м^2) визначали як співвідношення ММЛШ (г) до площини поверхні тіла хворого, розрахованої за R. D. Mosteller [15]. Гіпертрофію ЛШ діагностували за ІММЛШ ≥ 135 г/м^2 у чоловіків і ≥ 110 г/м^2 у жінок [16].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за такими показниками трансмітрального кровоплину, як: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с), максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли передсердь (А, м/с), співвідношення цих швидкостей (Е/А)

і час ізоволюметричного розслаблення (IRT, мс) [17].

Систолічну функцію ЛШ оцінювали за ФВ (%), яку обчислювали за методом Quipones M. A. і співавт. [18] за формулою:

$$\text{ФВ} = \text{КДР} - \text{КСР}/\text{КДР},$$

де КДР — кінцево-діастолічний розмір, см;
КСР — кінцево-систолічний розмір, см.

Ознакою нормальної систолічної функції ЛШ вважали $\text{ФВ} > 50\%$.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняння декількох груп з не-

нормальним розподілом змінних застосовували критерій Крускала-Уолліса. Для статистичної оцінки розбіжностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовували критерій «хі-квадрат» (χ^2). Для виявлення зв'язку між клінічними, біохімічними, гормональними і ехокардіографічними показниками використовували регресійний аналіз. Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв H і χ^2 на рівні значущості $P \leq 0,05$. Отримані результати представлено в таблицях як \bar{X} — середнє арифметичне, s — стандартне відхилення, Me — медіана, Min — мінімальне значення показника у вибірці, Max — максимальне значення показника у вибірці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 61,2% ($n = 74$) хворих із загальної вибірки перебіг акромегалії ускладнився розвитком артеріальної гіпертензії. У 47,3% ($n = 35$) хворих артеріальну гіпертензію було класифіковано як м'яку (артеріальний тиск — $147,04 \pm 6,37/87,21 \pm 5,80$ мм рт. ст.); у 39,2% ($n = 29$) — як помірну (артеріальний тиск — $158,71 \pm 8,97/92,24 \pm 7,28$ мм рт. ст.); у 13,5% ($n = 10$) — як важку (артеріальний тиск — $171,00 \pm 26,25/114,67 \pm 6,52$ мм рт. ст.). Лише 48% обстежених з артеріальною гіпертензією отримували антигіпертензивну монотерапію препаратом з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або в комбінації з гіпотіазидом.

Порушення глюкозного гомеостатизу виявлено у 39,7% ($n = 48$) хворих, у тому числі у 7,5% ($n = 9$) — порушення толерантності до глюкози і у 32,2% ($n = 39$) — вторинний ЦД. 30 хворих на ЦД отримували терапію пероральними цукрознижуючими препаратами, 9 — інсулінотерапію в комбінації з метформіном. У 25,6% ($n = 31$) хворих перебіг акромегалії ускладнився розвитком як артеріальної гіпертензії, так і ЦД.

За результатами ехокардіографічного дослідження ознаки гіпертрофії ЛШ в загальній вибірці виявлено у 43,8% ($n = 53$) хворих, ДДЛШ — у 26,4% ($n = 32$), СДЛШ — у 10,7% ($n = 13$). В цілому, за даними літератури, частота гіпертрофії ЛШ

у хворих на акромегалію коливається від 33 до 56,8%, що обумовлено специфікою, зазвичай, малих досліджуваних вибірок, а саме — віковим і статевим складом вибірки, загальною тривалістю захворювання, кількістю хворих з артеріальною гіпертензією і порушеннями глюкозного гомеостазу [19, 20]. Якщо частота ДДЛШ в обстеженій нами вибірці не відрізнялась від тієї, що була отримана іншими авторами, то СДЛШ виявилася значно нижчою ніж в інших дослідженнях (19,2–28,0%) [1, 21].

У обстежених хворих, незалежно від наявності порушень глюкозного гомеостазу і/або артеріальної гіпертензії, рівні СТГ і ІРФ-1 в крові відповідали критеріям неадекватного контролю акромегалії (див. табл. 1 і 2).

Встановлено, що на момент маніфестації акромегалії хворі з ЦД за віком були старшими за хворих з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози ($47,13 \pm 10,14$; $38,08 \pm 12,34$ і $40,78 \pm 7,40$ років, відповідно) ($P = 0,003$).

Не виявлено асоціації між ступенем виразності порушень глюкозного гомеостазу і загальною тривалістю захворювання ($r = 0,19$, $P = 0,05$), яка в групах з нормальною, порушеною толерантністю до глюкози і ЦД становила, відповідно, $132,62 \pm 98,29$; $124,00 \pm 101,54$ і $164,16 \pm 107,40$ місяців.

Як видно з табл. 1, рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в групах з порушенням глюкозного гомеостазу і ЦД був вищим ніж у хворих з нормальною толерантністю до глюкози ($P = 0,0002$). В групі з ЦД кількість хворих з помірною і важкою ар-

теріальною гіпертензією була більшою ніж в групі з нормальною толерантністю до глюкози ($\chi^2 = 11,18$, $P = 0,0008$).

Ехокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ були більш значущими у хворих з ЦД, ніж у хворих з нормальною толерантністю

Т а б л и ц я 1

Клініко-гормональні показники і структурно-функціональні особливості міокарда у хворих на акромегалію в залежності від ступеня важкості порушень глюкозного гомеостазу

Показник	Статистичний показник	НТГ (n = 73)	ПТГ (n = 9)	ЦД (n = 39)	P
1	2	3	4	5	6
Вік, роки	\bar{X} Me Min—Max s	44,78 44,00 18,00–71,00 12,34	45,11 44,00 27,00–54,00 8,85	55,26 ^a 56,00 38,00–75,00 8,89	0,00001
СТГ, нг/мл	\bar{X} Me Min—Max s	37,79 12,33 0,50–837,00 107,11	25,77 22,31 6,48–75,58 20,64	25,79 18,35 2,00–75,30 20,96	0,38
ІРФ-1 _{ULN} , %	\bar{X} Me Min—Max s	201,15 183,80 40,10–568,90 136,49	252,91 292,70 57,30–489,90 163,02	251,06 219,8 45,40–670,70 165,82	0,27
САТ, мм рт. ст.	\bar{X} Me Min—Max s	133,73 140,00 80,00–180,00 21,21	157,89 ^a 150,00 126,00–240,00 33,84	151,20 ^a 154,17 110,00–180,00 15,91	0,00002
ДАТ, мм рт. ст.	\bar{X} Me Min—Max s	84,23 85,84 58,00–116,66 13,37	94,44 90 80,00–130,00 16,67	88,42 88,34 70,00–120,00 11,03	0,16
ТМШП, см	\bar{X} Me Min—Max s	1,14 1,20 0,73–1,40 0,17	1,26 1,29 0,83–2,00 0,39	1,30 ^a 1,30 0,85–1,90 0,23	0,011
ТЗСЛШ, см	\bar{X} Me Min—Max s	1,11 1,18 0,76–1,50 0,16	1,29 ^a 1,20 0,90–2,40 0,48	1,23 ^a 1,29 0,79–1,80 0,21	0,034
ММЛШ, г	\bar{X} Me Min—Max s	212,27 215,00 56,08–357,58 75,24	230,20 220,51 138,00–343,00 74,32	299,44 ^a 279,12 81,50–824,84 156,43	0,05
ІММЛШ, г/м ²	\bar{X} Me Min—Max s	106,53 102,91 35,93–177,50 36,21	111,81 109,65 68,82–152,50 30,27	149,63 ^a 135,43 44,89–380,53 71,54	0,017
Е/А, у. о	\bar{X} Me Min—Max s	1,25 1,23 1,17–1,31 0,3	1,18 1,16 1,11–1,25 0,4	1,04 ^a 1,03 1,00–1,11 0,4	0,01

Закінчення табл. на наст. стор.

Т а б л и ц я 1, закінчення

1	2	3	4	5	6
ІРТ, мс	\bar{X}	113,00	108,09	116,08	0,78
	Me	112,00	107,06	115,00	
	Min–Max	108,00–118,00	103,02–110,00	109,06–124,02	
	s	3,00	3,10	6,20	
ФВ, %	\bar{X}	62,21	62,16	48,38 ^{a, b}	0,05
	Me	60,30	61,00	50,50	
	Min–Max	38,00–80,00	37,00–95,00	37,00–95,00	
	s	10,68	13,86	15,05	

П р и м і т к а. ^a – статистично значущі відмінності від показників групи хворих з НТГ; ^b – статистично значущі відмінності від показників групи хворих з ПТГ; НТГ – нормальна толерантність до глюкози; ПТГ – порушена толерантність до глюкози; СТГ – соматотропний гормон гіпофіза; ІРФ-1 – інсуліно-подібний ростовий фактор -1; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; Е/А – співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та максимальної швидкості наповнення лівого шлуночка під час систоли передсердь; ІРТ – час ізоволюметричного розслаблення; ФВ – фракція викиду.

до глюкози. На це вказують відмінності між цими групами за показниками ТМЛШ, ТЗСЛШ, ММЛШ і ІММЛШ (див. табл. 1). В групі з нормальною толерантністю до глюкози гіпертрофію ЛШ виявлено у 60,3% (n = 44) хворих, в групі з порушеною толе-

рантністю – у 88,9% (n = 8), в групі з ЦД – у 69,2% (n = 27). В групі з ЦД кількість хворих з СДЛШ (ФВ < 50%) була більшою порівняно до груп з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози ($\chi^2 = 11,59$, P = 0,0007 і $\chi^2 = 8,38$, P = 0,004, відповідно).

Т а б л и ц я 2

Клініко-гормональні показники і структурно-функціональні особливості міокарда у хворих на акромегалію в залежності від наявності артеріальної гіпертензії

Показник	Статистичний показник	Нормальний артеріальний тиск (n = 47)	Артеріальна гіпертензія (n = 74)	P
1	2	3	4	5
Вік, роки	\bar{X}	40,08	53,30	0,00001
	Me	37,50	54,00	
	Min–Max	18,00–70,00	26,00–75,00	
	s	11,52	9,48	
СТГ, нг/мл	\bar{X}	25,04	37,08	0,66
	Me	15,35	14,01	
	Min–Max	0,50–168,30	1,27–837,00	
	s	29,68	101,89	
ІРФ-1 _{ULN} , %	\bar{X}	216,41	225,69	0,54
	Me	191,85	200,10	
	Min–Max	40,10–670,70	42,70–568,90	
	s	160,72	144,90	
ТМШП, см	\bar{X}	1,08	1,29	0,00001
	Me	1,10	1,30	
	Min–Max	0,73–1,40	0,81–2,00	
	s	0,16	0,23	
ТЗСЛШ, см	\bar{X}	1,06	1,25	0,00004
	Me	1,06	1,22	
	Min–Max	0,76–1,35	0,79–2,40	
	s	0,16	0,25	

Закінчення табл. на наст. стор.

1	2	3	4	5
ММЛШ, г	\bar{X} Me Min–Max s	187,32 166,00 56,08–331,68 74,71	282,82 258,93 119,20–823,84 124,68	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	\bar{X} Me Min–Max s	94,09 91,09 35,93–153,07 33,79	140,86 130,95 66,41–380,53 57,80	0,00007
Е/А, у.о.	\bar{X} Me Min–Max s	1,25 1,23 1,17–1,31 0,14	1,06 1,05 1,00–1,11 0,13	0,001
IRT, мс	\bar{X} Me Min–Max s	108,7 107,06 103,02–112,00 2,80	117,60 115,00 108,00–124,02 3,40	0,02
ФВ, %	\bar{X} Me Min–Max s	62,84 60,00 42,00–95,00 11,74	59,20 62,00 25,00–83,00 13,58	0,71

Примітка. Як в табл. 1.

Частота ДДЛШ у хворих з ЦД (n = 19) була також вищою ніж в групах з порушеною (n = 1) ($\chi^2 = 4,25$, P = 0,04) і нормальною толерантністю до глюкози (n = 8) ($\chi^2 = 19,81$, P = 0,0001).

Виявлено, що загальна тривалість захворювання у хворих на акромегалію з артеріальною гіпертензією була більшою ніж у хворих з нормальним артеріальним тиском ($167,41 \pm 105,79$ і $107,53 \pm 89,91$ місяців, відповідно) (F = 10,29; P = 0,001). Кількість хворих з гіпертрофією ЛШ в групі хворих з артеріальною гіпертензією була більшою ніж в групі з нормальним артеріальним тиском ($\chi^2 = 9,11$, P = 0,003). Гіпертрофію ЛШ виявлено у 57,1% хворих (n = 20) з м'якою, у 65,5% (n = 19) — з помірною і у 70% (n = 7) — з важкою артеріальною гіпертензією.

Отримано значущі відмінності ИММЛШ між хворими з м'якою, помірною і важкою артеріальною гіпертензією ($120,55 \pm 47,14$; $153,43 \pm 45,70$; $164,76 \pm 95,99$ г/м², відповідно) (F = 21,93; P = 0,00007). Не виявлено відмінностей ИММЛШ між хворими з артеріальною гіпертензією, які не отримували антигіпертензивної терапії, і тими, що лікувалися. Знайдено відмінності між групами з нормальним артеріальним тиском і ар-

теріальною гіпертензією за кількістю хворих з СДЛШ (2/11) ($\chi^2 = 4,69$, P = 0,03) і ДДЛШ (6/22) ($\chi^2 = 4,65$, P = 0,03), відповідно. Отримані нами результати співпадають з даними А. Солао і співавт., які вказували значне зменшення ФВ у хворих на акромегалію з порушенням толерантності до глюкози і ЦД порівняно до хворих з нормальною толерантністю, а також у хворих з артеріальною гіпертензією порівняно до хворих з нормальним артеріальним тиском [21].

Для з'ясування особливостей поєднаного впливу артеріальної гіпертензії і ЦД на структурно-функціональні властивості міокарда у хворих на акромегалію всіх обстежених (за виключенням хворих з порушенням толерантності до глюкози) з урахуванням наявності цих ускладнень було поділено на чотири групи (див. табл. 3). Виявлено, що в групах «нормальний артеріальний тиск + ЦД» і «артеріальна гіпертензія + ЦД» маніфестація акромегалії відбувалася в більш старшому віці ($43,71 \pm 8,10$ і $47,81 \pm 10,66$ місяців, відповідно) порівняно з хворими груп «нормальний артеріальний тиск + нормальна толерантність до глюкози» і «артеріальна гіпертензія + нормальна толерантність до глюкози»

Клініко-гормональна характеристика і структурно-функціональні особливості міокарда у хворих на акромегалію в залежності від наявності порушень глікозного гомеостазу та артеріальної гіпертензії

Показник	Статистичний показник	НАТ + НТГ (n = 38)	НАТ + ЦД (n = 7)	АГ + НТГ (n = 36)	АГ + ЦД (n = 31)	P
Вік, роки	\bar{X}	39,11	48,29 ^a	51,44 ^a	56,55 ^{a, b}	0,00001
	Me	36,00	44,00	53,00	56,00	
	Min	18,00	38,00	26,00	43,00	
	Max	63,00	70,00	71,00	75,00	
	s	11,22	11,90	10,50	7,49	
СТГ, нг/мл	\bar{X}	25,01	24,46	50,98	26,11	0,67
	Me	14,83	13,7	10,10	19,70	
	Min	0,50	3,40	1,30	2,00	
	Max	168,30	64,10	837,00	75,30	
	s	31,88	24,70	149,35	20,44	
ІРФ-1ULN, %	\bar{X}	170,35	389,65	229,76	221,37	0,08
	Me	128,50	359,90	206,75	201,15	
	Min	40,10	118,00	42,70	45,40	
	Max	383,00	670,70	568,90	521,80	
	s	112,65	239,75	151,86	133,34	
ММЛШ, г	\bar{X}	188,32	178,77	240,00	333,92 ^{a, b, c}	0,0005
	Me	169,15	165,40	235,85	306,9	
	Min	56,10	81,50	151,50	119,20	
	Max	308,50	331,70	357,60	823,80	
	s	76,87	82,45	64,59	156,51	
ІММЛШ, г/м ²	\bar{X}	93,45	92,24	121,68	166,02 ^{a, b, c}	0,0001
	Me	91,09	88,12	115,60	154,12	
	Min	35,90	44,90	74,70	66,41	
	Max	152,80	153,10	177,50	380,53	
	s	34,90	35,95	32,26	71,13	
Е/А, у. о.	\bar{X}	1,25	1,21	1,05	0,94 ^{a, b}	0,001
	Me	1,22	1,17	1,03	0,92	
	Min	1,16	1,11	1,00	0,82	
	Max	1,30	1,25	1,11	0,98	
	s	0,3	0,4	0,13	0,10	
ФВ, %	\bar{X}	62,42	64,77	61,98	61,47	0,97
	Me	60,00	59,00	63,50	63,00	
	Min	42,00	54,00	38,00	37,00	
	Max	80,00	95,00	78,00	83,00	
	s	11,16	17,07	10,40	13,35	

Примітка. НАТ — нормальний артеріальний тиск; НТГ — нормальна толерантність до глюкози; АГ — артеріальна гіпертензія; ^a — статистично значущі відмінності від групи НАТ + НТГ; ^b — статистично значущі відмінності від групи НАТ + ЦД; ^c — статистично значущі відмінності від групи АГ + НТГ; інші — як у табл. 1.

(33,63 ± 11,38 і 43,06 ± 11,59 місяців, відповідно) (P = 0,03).

Кількість хворих з гіпертрофією ЛШ в групі «артеріальна гіпертензія + ЦД» була більшою порівняно з групою «нормальний артеріальний тиск + нормальна толерантність до глюкози» (19/11) ($\chi^2 = 7,27$, P = 0,007). В групі «артеріальна гіпертензія + нормальна толерантність до глюко-

зи» спостерігалася більш висока частота гіпертрофії ЛШ, ніж в групі «нормальний артеріальний тиск + нормальна толерантність до глюкози» — 44,4 проти 28,9% ($\chi^2 = 4,85$, P = 0,03), СДЛШ — 13,8 проти 5,3% ($\chi^2 = 4,71$, P = 0,03), ДДЛШ — 27,7 проти 6,8% ($\chi^2 = 15,27$, P = 0,0001). В групі хворих «артеріальна гіпертензія + ЦД» частоти гіпертрофії ЛШ (84,6%), ДДЛШ

(45,2%) і СДЛШ у (32,3%) виявилися найвищими.

У загальній вибірці хворих виявлено позитивну кореляцію ІММЛШ з віком хворого ($r=0,26$, $P=0,02$), індексом маси тіла ($r=0,31$, $P=0,007$), загальною тривалістю захворювання ($r=0,37$, $P=0,001$), рівнем СТГ в крові ($r=0,24$, $P=0,04$), САТ ($r=0,44$, $P=0,0001$), ДАТ ($r=0,39$, $P=0,0006$). Виявлено позитивну кореляцію ФВ із статтю хворого ($r=0,29$, $P=0,01$), тривалістю донозологічного періоду (проміжок часу від появи перших скарг до діагностики захворювання) ($r=0,29$, $P=0,01$) і САТ ($r=0,26$, $P=0,031$). Показники Е/А негативно корелювали з віком хворого ($r=-0,59$, $P=0,001$), загальною тривалістю захворювання ($r=-0,22$, $P=0,03$), САТ ($r=-0,48$, $P=0,001$), ДАТ ($r=-0,38$, $P=0,001$) і наявністю порушень толерантності до глюкози. ($r=-0,34$, $P=0,001$).

Слід зауважити, що отримані нами результати дещо відрізняються від даних інших дослідників, які вказують на відсутність кореляції ІММЛШ з активністю акромегалії (за рівнем СТГ і ІРФ-1 в крові) і загальною тривалістю захворювання [22] та відмічають залежність ІММЛШ від віку хворого та індексу маси тіла [21]. Оскільки середній вік, склад хворих за статтю і загальна тривалість захворювання в обстеженій нами вибірці суттєво не відрізнялись від тих, що досліджувалися іншими авторами, отримані відмінності можна пояснити відсутністю у обстежених хворих адекватного клініко-гормонального контролю акромегалії протягом тривалого часу. На це вказує залежність ІММЛШ від рівня СТГ в крові і загальної тривалості захворювання.

За допомогою множинного регресійного аналізу встановлено, що підвищення рів-

ня СТГ в крові і САТ є предикторами збільшення ІММЛШ ($t=3,8$; $P=0,001$ і $t=2,3$; $P=0,02$, відповідно). Підвищений рівень ДАТ і наявність порушень глікозного гомеостазу є предикторами зниження ФВ ($t=-6,1$; $P=0,001$ і $t=-2,7$; $P=0,02$, відповідно). Старший вік хворого і підвищений рівень ІРФ-1 в крові є предикторами зниження Е/А ($t=-6,5$; $P=0,0001$ і $t=2,5$; $P=0,01$, відповідно).

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють вплив порушень глікозного гомеостазу і/або артеріальної гіпертензії, асоційованих з високим рівнем СТГ і ІРФ-1 в крові, на частоту та виразність гіпертрофії ЛШ і порушень показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на акромегалію. Визначено, що на формування гіпертрофії ЛШ у хворих на акромегалію впливають активність захворювання (за рівнем СТГ в крові) і рівень САТ. На СДЛШ впливають ступінь виразності порушень глікозного гомеостазу і рівень ДАТ, на ДДЛШ — вік хворого і активність захворювання (за рівнем ІРФ-1 в крові). Вплив порушень глікозного гомеостазу і артеріальної гіпертензії на важкість акромегалоїдної кардіоміопатії підтверджує також виявлена в групі хворих з артеріальною гіпертензією і ЦД найвища частота гіпертрофії ЛШ (84,6%), ДДЛШ (45,2%) і СДЛШ (32,3%). Отримані дані обґрунтовують доцільність застосування ехокардіографії з доплерографією для ранньої діагностики і моніторингу акромегалоїдної кардіоміопатії, а також вказують на важливість досягнення адекватного клініко-гормонального контролю акромегалії, контролю глікемії і артеріальної гіпертензії з метою попередження подальшого прогресування кардіоміопатії.

ВИСНОВКИ

1. Ехокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка виявлено у 43,8%, ознаки діастолічної дисфункції лівого шлуночка — у 26,4%, ознаки систолічної дисфункції лівого шлуночка — у 10,7% хворих на акромегалію.
2. Найвища частота гіпертрофії лівого

шлуночка (84,6%), діастолічної дисфункції лівого шлуночка (45,2%) і систолічної дисфункції лівого шлуночка (32,3%) виявляється у хворих на акромегалію з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом. Важкість порушень показників внутрішньосерцевої

- гемодинаміки у цих хворих незалежно корелює з високим рівнем артеріального тиску і ступенем виразності порушень глюкозного гомеостазу.
3. Залежність показників внутрішньосерцевої гемодинаміки від рівня артеріального тиску і ступеня виразності порушень глюкозного гомеостазу обґрунтовує доцільність використання ехокардіографії з доплерографією

для ранньої діагностики і моніторингу акромегалічної кардіоміопатії, як і важливість досягнення адекватного клініко-гормонального контролю акромегалії, контролю глікемії і артеріального тиску з метою попередження подальшого прогресування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на акромегалію.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. *Endocrine Rev* 2004; 25(1): 102–152.
- Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, et al. *Treat Endocrinol* 2004; 3:309–318.
- Clayton RN. *Endocr Rev* 2003; 24(3):272–277.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, et al. *Clin Endocrinol* 1998; 49:101–106.
- Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 179–182.
- Calles-Escandon J, Garcia-Rubi E, Mirza S, Mortensen A. *Coronary Artery Dis* 1999; 10:23–30.
- Fedrizzzi, D, Rodrigues TC, Costenaro F, et al. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55(7):468–474.
- Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. *Acta Diabetol* 2009; 46(2):85–95.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85(2):526–529.
- Chobanian, A, Bakris G, Black H, et al. *JAMA* 2003; 289(19):2560–2572.
- World Health Organization. *Hypertens* 1999; 17:151–183.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012; 35(1):S64–71.
- Lang, RM, Biering M, Devereux RB, et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440–1463.
- Devereux RB, Reichek N. *Circulation* 1977; 55:613–618.
- Mosteller RD. *N Engl J Med* 1987; 317(17):1098.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1561–1566.
- Nagueh, ShF, Appleton ChP, Gillebert TC, et al. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165–193.
- Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. *J Amer Soc Echocardiogr* 2002; 15:167–184.
- Nascimento GC, de Oliveira MT, Carvalho VC, et al. *Clin Endocrinol* 2013; 78(1):94–101.
- Akdeniz B, Gedik A, Turan O, et al. *Int Heart J* 2012; 53(5):299–305.
- Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85(1):193–199.
- Terzolo M, Avonto L, Matrella C, et al. *J Endocrinol Invest* 1995; 18(8): 613–620.

ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ПОРУШЕНЬ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗУ НА ВАЖКІСТЬ КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Микитюк М. Р.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
Харківська медична академія післядипломної освіти
myroslavamk@mail.ru*

Обстежено 121 хворого на акромегалію (75 жінок і 46 чоловіків) віком від 18 до 75 років. Зміни глюкозного гомеостазу були представлені порушенням толерантності до глюкози ($n=9$) і цукровим діабетом ($n=39$). Артеріальну гіпертензію виявлено у 74 хворих. У хворих на акромегалію без артеріальної гіпертензії вік, товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), час ізоволюметричного розслаблення були значуще меншими ніж у хворих з артеріальною гіпертензією; співвідношення максимальна швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка/максимальна швидкість наповнення лівого шлуночка під час систоли передсердь (Е/А) і фракція викиду (ФВ) — значуще вищими. Результати множинного регресійного аналізу показали, що підвищення рівня соматотропіну в крові і систолічного артеріального тиску є предикторами збільшення ІММЛШ. Підвищений рівень діастолічного артеріального тиску і наявність порушень глюкозного гомеостазу є предикторами зниження ФВ. Старший вік хворого і підвищений рівень інсуліноподібного ростового фактора-1 в крові є предикторами зниження Е/А. У хворих з артеріальною гіпертензією і нормальною толерантністю до глюкози (НТГ) частота гіпертрофії лівого шлуночка була значуще вищою, ніж у хворих без артеріальної гіпертензії і НТГ, систолічної (СДЛШ) і діастолічної (ДДЛШ) дисфункції лівого шлуночка. У хворих з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом частота гіпертрофії лівого шлуночка, ДДЛШ і СДЛШ була найбільш високою.

К л ю ч о в і с л о в а: акромегалія, цукровий діабет, глюкозний гомеостаз, артеріальна гіпертензія, акромегалоїдна кардіоміопатія.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И НАРУШЕНИЙ ГЛЮКОЗНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ТЯЖЕСТЬ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Микитюк М. Р.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;
Харьковская медицинская академия последипломного образования
myroslavamk@mail.ru*

Обследован 121 больной акромегалией (75 женщин и 46 мужчин) в возрасте от 18 до 75 лет. Изменения глюкозного гомеостаза были представлены нарушением толерантности к глюкозе ($n=9$) и сахарным диабетом ($n=39$). Артериальная гипертензия обнаружена у 74 больных. У больных акромегалией без артериальной гипертензии возраст, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и время изоволюметрического расслабления были значимо меньшими чем у больных с артериальной гипертензией; соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и максимальной скорости наполнения левого желудочка во время систолы предсердий (Е/А) и фракция выброса (ФВ) — значимо выше. Результаты множественного регрессионного анализа показали, что повышение уровня соматотропина в крови и систолического артериального давления являются предикторами увеличения ИММЛЖ. Повышенный уровень диастолического артериального давления и наличие нарушений глюкозного гомеостаза — предикторы снижения фракции выброса (ФВ). Старший возраст больного и повышенный уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 — предикторы снижения соотношения Е/А. У больных с артериальной гипертензией и нормальной толерантностью к глюкозе частота гипертрофии левого желудочка значимо выше, чем у больных с нормальной толерантностью к глюкозе без артериальной гипертензии, систолической (СДЛЖ) и диастолической (ДДЛЖ) дисфункции левого желудочка. У больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом частота гипертрофии левого желудочка, ДДЛЖ и СДЛЖ была самой высокой.

К л ю ч е в ы е с л о в а: акромегалія, сахарний діабет, глюкозний гомеостаз, артеріальна гіпертензія, акромегалоїдна кардіоміопатія.

THE EFFECT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND GLUCOSE HOMEOSTASIS VIOLATIONS ON CARDIOMYOPATHY SEVERITY IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

M. R. Mykytyuk

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;
Kharkiv Postgraduate Medical Academy
myroslavamk@mail.ru*

It was study 121 patients with acromegaly (75 women and 46 men) aged 18–75 years old. Changes of glucose homeostasis were presented violations by glucose tolerance (n=9) and diabetes mellitus (n=39). Hypertension was found in 74 patients. In patients with acromegaly without arterial hypertension the age, the thickness of the back wall of the left ventricle during diastole, the thickness of the interventricular septum, the index of left ventricular mass (LVMI) and isovolumetric relaxation time were significantly lower than in patients with hypertension, the ratio of the maximum velocity of early diastolic filling of the left ventricle and a top speed of left ventricular filling during atrial systole (E/A) and ejection fraction (EF) were significantly higher. The results of multiple regression analysis showed that increased levels of growth hormone in the blood and systolic blood pressure are predictors of increased of LVMI. Elevated levels of diastolic blood pressure and the presence of violations of glucose homeostasis are predictors of reduction in ejection fraction (EF). Older patient's age and increased levels of insulin-like growth factor-1 are predictors of increase in the ratio of E/A. In patients with arterial hypertension and normal glucose tolerance rate of left ventricular hypertrophy was significantly higher than in patients with normal glucose tolerance without hypertension, without systolic (SLVD) and diastolic (DLVD) left ventricular dysfunction. In patients with hypertension and diabetes frequency of the left ventricular hypertrophy, SLVD and DLVD was the highest.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiomyopathy.