

ПРЕДИКТОРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Хижняк О. О.¹, Микитюк М. Р.^{1,2}, Суліма Т. Н.¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Термін «ремоделювання серця» охоплює весь комплекс змін розмірів, форми, структури, біохімічних і функціональних властивостей міокарда під впливом різних чинників, у тому числі високих рівнів соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) і інсуліноподібного ростового фактора-1 (ІРФ-1) [1]. Еволюція уяв щодо значення процесів ремоделювання серця з точки зору прогнозу для пацієнта суттєво підвищила інтерес до цієї проблеми. Результати великих епідеміологічних досліджень показали, що гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) можна вважати незалежним чинником ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), в тому числі інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму і передчасної смерті [2]. Гіпертрофія лівого шлуночка призводить до зростання серцево-судинної летальності в 2,3 разів. Встановлено, що збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) на 50 г/м² супроводжується зростанням ризику розвитку ІХС на 50 % [3].

Роль СТГ і ІРФ-1 як модуляторів структури і функції міокарда добре відома [4]. Перманентно надфізіологічні рівні СТГ і ІРФ-1 за активної акромегалії стимулюють гіперпластичні процеси в міокарді внаслідок яких відбувається збільшення кількості і розмірів кардіоміоцитів, посилення апоптозу з наступним розвитком інтерстиціального фіброзу [5]. Показано, що зміни структури міокарда відбуваються навіть за умов короткотривалої експозиції високого рівня СТГ [6]. Доведено, що у 78 % хворих на акромегалію розвивається акромегалоїдна кардіоміопатія [7], для якої характерна концентрична білатеральна гіпертрофія шлуночків серця з порушенням функціональних параметрів серцевої діяльності [8, 9].

Метою нашого дослідження було визначення клінічних і лабораторних ознак, що є предикторами різних типів ремоделювання міокарда у хворих на активну акромегалію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 39 хворих на активну акромегалію (24 жінки і 15 чоловіків). Вік обстежених коливався від 18 до 75 років (48,71 ± 12,18 років в середньому).

Діагноз акромегалії і стан клініко-гормо-

нального контролю захворювання встановлювали згідно Консенсусу 2000 року [10].

У хворих визначали індекс маси тіла (ІМТ), вимірювали обвід талії (ОТ) і обвід стегон (ОС), розраховували індекс ОТ/ОС.

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця здійснювали на ультразвуковому комплексі Aloka SSD-1100 (Японія) в секторальному ім-режимі. За формулою R. Devereux, N. Reichek [11] розраховували ММЛШ. Оскільки цей метод розрахунку ММЛШ не передбачає врахування особливостей конституції пацієнта, в якості діагностичного критерію ГЛШ використовували індекс ММЛШ (ІММЛШ), який визначали як співвідношення ММЛШ до площини поверхні тіла в квадратних метрах, яку розраховували за формулою R. D. Mosteller [12].

Відносну товщину стінки серця (ВТС) визначали за формулою [13]:

$$\text{ВТС} = (\text{МШП} + \text{ЗСЛШ}) / \text{КДР},$$

де МШП — товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (см); ЗСЛШ — товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (см); КДР — кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см).

Кров для біохімічного і гормонального дослідження отримували з ліктьової вени натщесерце не менше ніж після 8-годинного голодування. Рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою наборів «ДІАЛПОН ДС» (Росія) на апараті «Флюорат-02-АБЛФ-Т».

Рівні гормонів в сироватці крові визнача-

ли імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100. Для визначення пролактину (ПРЛ) використовували набір реактивів ЗАТ «Алкор Біо» (Росія); СТГ, ІРФ-1 — набори фірми «ELISA» (DRG Diagnostics, США); імунореактивного інсуліну (ІРІ) — набори DRG Instruments GmbH (Німеччина).

Денну і нічну ескрецію мелатоніна сульфату визначали методом С. Dreux [14] в модифікації Г. В. Зубкова і співавт. [15].

Індекс резистентності (НОМА2-ІР) обчислювали за допомогою НОМА Calculator v2.2.

При статистичному аналізі даних використано пакет прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Формування баз даних та побудову графіків проведено у програмі Excel. Однорідність груп визначали за середніми величинами та за дисперсіями. Достовірність цих показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [16]. Інформаційна значущість клінічних ознак визначалася методом Байєсової статистики [17]. Оцінку ризиків розвитку ремоделювання міокарда проводили на підставі підрахунку відношення шансів OR (Odds Ratio) [18]. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи той факт, що хронічна гіперсекреція СТГ створює передумови до перманентної перебудови метаболічних процесів, на тлі яких функціонує серцево-судинна система, було виділено ряд клінічних і лабораторних показників — можливих предикторів розвитку того чи іншого типу ремоделювання міокарда. В якості кандидатів в предиктори ремоделювання міокарда у хворих на акромегалію розглядалися як загальноприйняті в кардіології показники (рівні САТ і ДАТ, компоненти ліпідного спектру крові, конституційні особливості тілобудови, статева приналежність), так і специфічні для акромегалії показники — тривалість захворювання і рівень СТГ, ПРЛ та ІРФ-1 в крові.

На першому етапі дослідження проводили оцінку анамнезу захворювання (визначали загальну тривалість захворювання), результатів об'єктивного (САТ і ДАТ, ІОТ/ОС) і лабораторного обстеження (визначали наявність сомато- (СТ) або соматомаммотропіноми (СМТ)) у хворих на акромегалію. Потім весь діапазон можливих значень обраних клінічних і лабораторних показників було поділено на інтервали, які згідно попередньо проведеному аналізу наукової літератури мають клінічне значення в патогенезі серцево-судинної патології.

На наступному етапі за результатами УЗД серця з урахуванням значень ІММЛШ і ВТС відповідно класифікації A. Ganau [19] виділяли наступні типи геометрії ЛШ:

- нормальна геометрія (ВТС < 0,45; нормальний ІММЛШ);
- концентричне ремоделювання (ОТС > 0,45; нормальний ІММЛШ);
- концентрична гіпертрофія (ВТС > 0,45; ІММЛШ більше норми);
- ексцентрична гіпертрофія (ВТС < 0,45; ІММЛШ більше норми).

На підставі вищезначених критеріїв кожного обстеженого було віднесено до однієї з трьох груп: з нормальною геометрією міокарда (НГ), з концентричним типом ремоделювання (КР) і ексцентричною гіпертрофією (ЕГ).

Для оцінки інформативності кожного клінічного і лабораторного показника як предиктора типу ремоделювання або НГ, підраховувалися частоти попадання обстеженого в той чи інший інтервал значень цих показників. На підставі цих значень для обстеженого з визначеним типом ремоделювання міокарда методом Байєсової статистики підраховували відношення шансів (OR) попадання клінічних і лабораторних показників в той чи інший інтервал. Прогностичну значимість мають ті клінічні і лабораторні показники OR, яких більше одиниці, причому їх інформативність тим вища, чим більше OR. Результати у вигляді оцінок прогностичної інформативності (OR) окремих клінічних і лабораторних показників наведені в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, підвищені САТ (≥ 140 мм рт. ст.) і ДАТ (≥ 90 мм рт. ст.) є головними предикторами КР (OR = 410,8; OR = 29,2, відповідно). Надлишкова вага (ІМТ ≥ 30 кг/м²) також більшою мірою визначає КР (OR = 193,1), ніж ЕГ (OR = 1,5). Абдомінальний тип ожиріння (ІОТ/ОС > 0,85) є предиктором ремоделювання міокарда як у жінок (OR = 2,63 для КР і OR = 1,43 для ЕГ, відповідно), так і у чоловіків (OR = 57 для КР і OR = 23 для ЕГ, відповідно) незалежно від типу ремоделювання.

У хворих на СТ без артеріальної гіпертензії ексцентрична гіпертрофія формується в 3,44 разів частіше, ніж у хворих на СМТ, за якої з рівною вірогідністю може бути як КР (OR = 1,36), так і ЕГ (OR = 1,22). Концентричний тип ремоделювання може

розвиватися в 5,68 разів частіше на ранній стадії захворювання (< 30 міс.), тоді як ЕГ (OR = 2,16) значно пізніше (від 30 до 180 міс.). У чоловіків, хворих на акромегалію, КР розвивається в 1,57 разів частіше, а ЕГ в 1,9 разів частіше, ніж у жінок.

Формування ремоделювання міокарда обох типів можливе у хворих на акромегалію з рівнем СТГ в крові в межах 2,5–20 нг/мл (OR = 1,83 для КР і OR = 1,43 для ЕГ, відповідно). За більш високих рівнів СТГ (≥ 20 нг/мл) ЕГ трапляється в 2,68 разів частіше, ніж КР. Схожу закономірність виявлено і для ІРФ-1 < 600 нг/мл (OR = 2,5 для КР і OR = 3 для ЕГ, відповідно). У хворих з КР в 2,14 разів (OR = 2,14) частіше виявляється рівень ПРЛ від 100 до 500 мкМО/мл, а у хворих з ЕГ частіше в 1,47 разів (OR = 1,47) рівень ПРЛ перевищує 500 мкМО/мл.

Що стосується показників вуглеводного обміну, то результати виявилися досить суперечливими. Гіперінсулінемія (ІРІ ≥ 20 мкМО/мл) частіше діагностувалась у хворих з ЕГ (OR = 1,88), тоді як резистентність до інсуліну (ІР ≥ 3) — у хворих з КР (OR = 1,79).

В якості можливого предиктора типу ремоделювання міокарда особливий інтерес представляє рівень екскреції мелатоніну сульфата з урахуванням добової періодики. Підвищений рівень екскреції мелатоніну сульфата вдень (≥ 45 нмоль/добу) є предиктором ЕГ (OR = 8), а знижений рівень мелатоніну сульфата вночі (< 25 нмоль/добу) — частіше зустрічається у хворих з КР (OR = 26).

Компоненти ліпідного спектру крові також роблять свій внесок в зміни геометрії серця. Гіперхолестеринемія (ЗХС $\geq 4,5$ ммоль/л) притаманна хворим з КР (OR = 2,33), знижений рівень ХС ЛПВЩ (< 1 ммоль/л) характерний для хворих чоловічої статі з ЕГ (OR = 21,7), а гіпертригліцеридемія (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) переважає у осіб з КР (OR = 3,18).

Таким чином, проведений аналіз підтвердив вже відомі факти щодо ролі артеріальної гіпертензії і атерогених дисліпидемій у розвитку найбільш розповсюдженого і клінічного значущого в кардіології концен-

Інформативність клінічних ознак як предикторів типу ремоделювання міокарда у хворих на акромегалію

Ознака	Градації ознаки	Тип ремоделювання серця		
		НГ OR	КР OR	ЕГ OR
САТ, мм рт. ст.	≤ 120	9,33	0,11	7,00
	120–140	14,50	0,07	2,42
	≥ 140	0,00	410,80	0,14
ДАТ, мм рт. ст.	≤ 80	14,50	0,07	2,42
	80–90	4,05	0,25	5,06
	≥ 90	0,03	29,17	0,18
ІМТ, кг/м ²	< 25	927,00	0,00	23,77
	25–30	0,81	1,23	0,41
	≥ 30	0,01	193,11	1,50
ІОТ/ОС, жінки	≤ 0,85	2,63	0,38	0,70
	> 0,85	0,38	2,63	1,43
ІОТ/ОС, чоловіки	≤ 0,9	57,00	0,02	0,04
	> 0,9	0,02	57,00	23,00
Діагноз	СТ	5,73	0,17	3,44
	СМТ	0,73	1,36	1,22
Тривалість захворювання	< 30	0,18	5,63	0,08
	30–180	17,25	0,06	2,16
	≥ 180	0,04	24,00	2,88
Стать	Чоловіча	0,64	1,57	1,91
	Жіноча	1,57	0,64	0,52
СТГ, нг/мл	< 2,5	0,16	6,22	0,21
	2,5–20	0,55	1,83	1,43
	≥ 20	4,46	0,22	2,68
ІРФ-1, нг/мл	< 600	0,40	2,50	3,00
	≥ 600	2,50	0,40	0,33
ПРЛ, мМО/мл	< 100	2,14	0,47	2,50
	100–500	0,47	2,14	0,50
	≥ 500	1,80	0,56	1,47
ІРІ, мкОд/мл	< 20	0,89	1,13	0,53
	≥ 20	1,13	0,89	1,88
НОМА2-ІР	< 3	1,79	0,56	1,43
	≥ 3	0,56	1,79	0,70
Екскреція мелатоніну вдень (ЕМД), нмоль/добу	< 45	0,75	1,33	0,13
	≥ 45	1,33	0,75	8,00
Екскреція мелатоніну вночі (ЕМН), нмоль/добу	< 25	0,04	26,00	0,19
	≥ 25	26,00	0,04	5,33
ЗХ, ммоль/л	< 4,5	2,33	0,43	1,91
	≥ 4,5	0,43	2,33	0,52
ЛПВЩ, ммоль/л, чоловіки	< 1	1,53	0,66	21,75
	≥ 1	0,66	1,53	0,05
ЛПВЩ, ммоль/л, жінки	< 1,2	1,00	1,00	0,80
	≥ 1,2	1,00	1,00	1,25
ТГ, ммоль/л	< 1,7	3,18	0,31	0,82
	≥ 1,7	0,31	3,18	1,22

тричного типу ремоделювання міокарда. Поряд з цим виявлено роль СТГ, ІРФ-1 і ПРЛ та рівня екскреції мелатоніну для прогнозу-

вання змін геометрії міокарда у хворих на акромегалію.

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу даних клінічного і лабораторного обстеження визначено специфічні предиктори типу ремоделювання міокарда у хворих на акромегалію.
2. Предикторами КР міокарда у хворих на акромегалію є артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст., індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², індекс ОТ/ОС $\geq 0,85$ у жінок і $\geq 0,9$ у чоловіків, тривалість хвороби ≥ 180 місяців, рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л.
3. Предикторами ексцентричної гіпертрофії міокарда у хворих на акромегалію є наявність соматотропіном, чоловіча стать хворого, індекс маси тіла < 25 кг/м², СТГ ≥ 20 нг/мл, ІРФ-1 < 600 нг/мл, ПРЛ < 100 мМО/мл, ІРІ ≥ 20 мкОд/мл, рівень ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленков, Ю. Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход [Текст] / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2002. — Vol. 4, № 14. — С. 161–163.
2. *Berkin, K. E.* Essential hypertension: the heart and hypertension [Text] / K. E. Berkin, S. G. Ball // Hypertension. — 2001. — Vol. 86. — P. 467–475.
3. Фармако-динамические эффекты локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых [Текст] / Л. Лазебник, И. Комиссаренко, М. Гусейн-заде [и др.] // Терапевт. архив. — 1998. — № 6. — С. 13–15.
4. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management [Text] / A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi // Endocrin. Rev. — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 102–152.
5. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management [Text] / G. Vitale, R. Pivonello, G. Lombardi [et al.] // Treat. Endocrinol. — 2004. — № 3. — P. 309–318.
6. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion [Text] / S. Fazio, A. Cittadini, B. Biondi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — № 85. — P. 179–182.
7. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания [Текст] / В. С. Пронин, С. Э. Агаджанян, Е. П. Гитель [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 33–40.
8. Growth hormone and the heart [Text] / A. Colao, P. Marzullo, C. Di Somma, G. Lombardi // Clin. Endocrinol. — 2001. — № 54. — P. 137–154.
9. *Matta, M. P.* Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature [Text] / M. P. Matta, P. Caron // Pituitary. — 2003. — № 6. — P. 203–207.
10. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F. F. Casanueva, F. Cavagnini // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 526–529.
11. *Devereux, R. B.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic Validation of the Method [Text] / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613–618.
12. *Mosteller, R. D.* Simplified calculation of body-surface area. [Text] / R. D. Mosteller // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317, № 17. — P. 1098.
13. *Шутов, А. М.* Диагностика гипертрофии левого желудочка [Текст] / А. М. Шутов, В. М. Ермоленко // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 31–36.
14. *Dreux, C.* Etudes sur la biochimie des methoxyindolesagesage spectrofluorimetrique de la methoxy-5, N-acetyl-triptamine (melatonine) [Text] / C. Dreux // Clin. Chim. Acta. — 1969. — Vol. 23, № 1. — P. 177–183.
15. Флюорометрический метод определения мелатонина в моче [Текст] / Г. В. Зубков, В. Д. Петряник, В. А. Чипижанко, Н. А. Ашихина / Сб. науч. тр. Харьковского мед. ин-та, 1994. — Т. 109, № 12. — С. 77–81.
16. *Плохинский, Н. А.* Биометрия [Текст] / Н. А. Плохинский. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — 368 с.
17. *Armitage, P.* Statistical Methods in Medical Research [Text] / P. Armitage, G. Berry. — Cambridge: University Press, 1994. — 620 p.
18. *Fletcher, R. H.* Clinical Epidemiology: the essentials [Text] / R. H. Fletcher, S. W. Fletcher. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — 252 p.
19. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [Text] / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19, № 7. — P. 1550–1558.

ПРЕДИКТОРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Хижняк О. О.¹, Микитюк М. Р.^{1,2}, Суліма Т. Н.¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
²Харківська медична академія післядипломної освіти

Проаналізовано роль ряду клінічних і лабораторних показників як можливих предикторів типу ремоделювання міокарда у хворих на акромегалію. Виявлено специфічні дані анамнезу, рівні соматотропіну, інсуліноподібного ростового фактора-1, пролактину в крові, а також екскреції мелатоніну, що сприяють розвитку різних типів ремоделювання міокарда. Результати наведені у вигляді прогностичних оцінок, використання яких дає можливість покращити ранню діагностику акромегалоїдної кардіоміопатії і прогноз для хворого шляхом застосування сучасної фармакологічної корекції.

К л ю ч о в і с л о в а: акромегалія, соматотропний гормон, інсуліноподібний ростовий фактор-1, ремоделювання міокарда.

ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Хижняк О. О.¹, Микитюк М. Р.^{1,2}, Сулима Т. Н.¹

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;

²Харковская медицинская академия последипломного образования

Проанализирована роль ряда клинических и лабораторных показателей как возможных предикторов типа ремоделирования миокарда у больных акромегалией. Выявлены специфические данные анамнеза, уровни соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, пролактина в крови, а также экскреции мелатонина, предрасполагающие к развитию различных типов ремоделирования миокарда. Результаты приведены в виде прогностических оценок, использование которых дает возможность улучшить раннюю диагностику акромегалоидной кардиомиопатии и улучшить прогноз для больного путем применения современной фармакологической коррекции.

К л ю ч е в ы е с л о в а: акромегалія, соматотропний гормон, інсуліноподібний ростовий фактор-1, ремоделювання міокарда.