

THE CYTOKINES PROFILE OF BLOOD AT THE PATIENTS WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

M. V. Trunyakov, V. A. Teryshin, S. E. Yakimovich, I. A. Kuzovlieva (Lugansk, Ukraine)

SE «Lugansk state medical university»

A patients with chronic toxic hepatitis combined with chronic obstructive lung disease have considerable decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF α and IL-2 on a background moderate rise IL-4. The generally accepted therapy at these patients does not provide valuable renewal of cytokines profile of blood.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic obstructive lung disease, pathogenesis, cytokines.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12:575]-008.64-092-085

Надійшла 09.10.2013

Л. П. СИДОРЧУК, Ю. В. УРСУЛЯК (Чернівці)**АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (I/D) ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ АЗОТУ ОКСИДУ СИНТАЗИ (894 G > T) У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ**

Кафедра сімейної медицини Буковинського медичного університету <lsydorchuk@ukr.net>

Досліджено асоціацію поліморфізму генів ангіотензинперетворюючого ферменту АСЕ (I/D) і ендотеліальної оксиду азоту синтази eNOS (894 G > T) з інфарктом міокарда (ІМ) в гострому періоді у жителів Північно-Буковинського регіону. II/GG та ID/GG гаплотипи асоціюють з частішим виявленням Q-ІМ, локалізацією процесу по передній стінці та первинним виникненням. ID/TT чи II/TG гаплотипу асоціює з тяжким повторним Q-ІМ, локалізацією по задній стінці. ID/TG варіант також асоціює в 93,7 % випадків з Q-ІМ незалежно від його локалізації та поступовості виникнення. ID/TG збільшує відносний ризик появи Q-ІМ у 2,93 раза (OR = 4,79; P = 0,002), що підтверджується і тяжкістю клінічного перебігу цього захворювання, а також підвищує ризик формування ІМ по передній і децю більше – по задній стінці міокарда лівого шлуночка (OR = 4,31; P = 0,007 та OR = 4,6; P = 0,005 відповідно), збільшує імовірність розвитку ІМ вперше у 2,88 раза (OR = 4,62; P = 0,003) та його повторне виникнення чи рецидив – у 2,67 раза (OR = 4; P = 0,022). Відсутність мутації у гаплотипі (II/GG) є протективним чинником виникнення Q-ІМ (OR = 0,19; P = 0,004) і зумовлює шанси на розвиток ІМ вперше найнижчими в обстеженій популяції (OR = 0,36; P = 0,045).

Ключові слова: інфаркт міокарда в гострому періоді, гени АСЕ (I/D), eNOS (T894G), ризик.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина інвалідизації та смертності у розвинених країнах світу та в більшості тих, що розвиваються. Понад 7 млн людей щороку помирають від коронарної хвороби серця (КХС), що становить 12,8 % всіх смертей [19, 20, 22, 28]. Серед них кожен шостий чоловік і кожна сьома жінка в Європі помирають від інфаркту міокарда (ІМ). Відповідно до поновлених даних Американської асоціації серця (АНА) «Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update», у понад 16 млн має місце КХС, у 9,8 млн – стенокардія, у понад 73 млн американців реєструють підвищений артеріальний тиск (АТ), у 7,9 млн – ІМ, у кожного третього дорослого виявляють більше одного

ССЗ. Щороку в США госпіталізують з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС) понад 1,6 млн осіб, з приводу серцевої недостатності (СН) – 5,7 млн, інсульту – понад 6,5 млн [12, 19, 20, 22, 28].

В Україні хвороби системи кровообігу (ХСК) виявлено у 25,9 млн осіб (53 % населення), серед них працездатного віку – 9,3 млн [4, 9]. Найбільш значущими ХСК є атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС). В Україні – понад 8,8 млн випадків ІХС, серед них працездатного віку – 2,5 млн; понад 50 тис. – ІМ в гострому періоді, понад 100 тис. – інсульту. За даними офіційної статистики МОЗ України, внесок ІМ в гострому періоді в структуру смертності від ХСК за останні 4 роки збільшився на 14,3 %, при цьому серед міського населення смертність від ІМ вдвічі більша, що, імовірно, пов'язано з низькою якістю його діагностики у сільській місцевості. Окремої статистики щодо ІМ з елевацією сегмента *ST* (STEMI) в Україні немає [1, 8–10]. Причиною розвитку ІМ та його ускладнень, а також смертності є сукупність різних факторів, у тому числі і спадкових.

Останні десять років ССЗ, у тому числі ІХС та ІМ, є об'єктом інтенсивних генетичних досліджень в усьому світі і також в Україні [2, 3, 6, 7, 11, 14–16, 26, 31, 32]. Одними з генів-кандидатів ССЗ є ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ, ACE) та ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS). Зазначені генетичні чинники асоціюють як із активацією ренін-ангіотензинової системи (РААС), так і зниженням продукування і/чи біодоступності NO, що, в свою чергу, може бути не тільки результатом дисфункції ендотелію, вазоконстрикторного впливу ендотеліну 1 та прозапальних цитокінів [2, 24, 30], а й наслідком впливу АПФ на зменшення брадикінініндукованого утворення NO, з одного боку, стимуляції ангіотензином II (АТII) через активацію НАДФН-оксидаз продукування вільних радикалів кисню [27, 34], з другого – пригнічення експресії ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [2].

Нині описано близько 100 видів поліморфізму гена ACE та 18 видів поліморфізму гена eNOS. Найбільш вивченими є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм у 17-й хромосомі (17q23.3) гена ACE (rs 4646994) та поліморфізми G894T (Glu298Asp) 7q35–36, 7-го екзону гена eNOS (rs 1799983), 4a/b 4-го інтрону і промоторної зони 786 T > C [2, 3, 6, 7, 11, 13–15].

Мета дослідження – вивчити поліморфізм генів ACE (I/D) та eNOS (894 G > T) в гострому періоді інфаркту міокарда у жителів Північно-Буковинського регіону.

Матеріали і методи. У проспективному дослідженні взяло участь 150 хворих з ГКС [5, 8, 10, 12, 19]. Скринінг пройшло 102 хворих на ІМ в гострому періоді, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Вік пацієнтів становив від 22 до 83 років, в середньому – $(56,90 \pm 5,25)$ року. Серед обстежених було 15 (14,7 %) жінок, 87 (85,3 %) чоловіків. Контрольну групу становили 30 практично здорових, які не були в родинних стосунках з хворими.

Критеріями включення в дослідження були: типовий ангінозний больовий синдром із змінами на ЕКГ і біохімічних показників, відповідно до діючих вітчизняних та Європейських рекомендацій [5, 8, 10, 19], вік старше 20 років. Клінічний діагноз ІМ в гострому періоді встановлювали на підставі даних клінічних, ЕКГ і біохімічних досліджень, біомаркера пошкодження міокарда тропоніну-Т (Тр-Т), відповідно до діючих рекомендацій [5, 8, 10, 12, 19].

Критеріями невключення були: хворі з хронічною СН вище II ФК (NYHA III–IV), справжній кардіогенний шок, цукровий діабет типу 1 (ЦД 1), суб-, некомпенсований ЦД типу 2 (ЦД 2), злаякісна неконтрольована АГ, суб- і декомпенсовані захворювання печінки (рівень аспарат-, аланінамінотрансферази вищий від верхньої межі норми втричі із змінами в системі гемостазу) і нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень III–IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання в періоді загострення чи нестійкої ремісії, психічні розлади.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені ACE та 894 G > T у гені eNOS вивчали шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові обстежених за тест-системою «ДНК-сорб-В» (Росія) з використанням олігонуклеотидних праймерів, специфічних до алелей генів, що вивчали [17]. Ампліфікували відповідні ділянки за полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) на ампліфікаторі «Amplu-4L» (Росія) [17]. Дискримінацію алелей гена eNOS виконували за допомогою ендонуклеази рестрикції BanII (Eco241) («Fermentas», США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали ксиленціанолом, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас (100–1000 бр).

Статистичну обробку виконували за прикладними програмами MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 і Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за *t*-критерієм Стьюдента (при розподілі масивів близькими до нормальних) чи *U*-критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 , у тому числі відхилення від популяційної рівноваги Харди – Вайнберга, порівняння частот алелей з I ступенем свободи (df), гаплотипів і генотипів між групами та контролем з 2 df. Асоціації між алелями, генотипами, видом ІМ (*Q*-, не *Q*-ІМ), локалізацією та поступовістю виникнення тестували з використанням відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (CI). Різницю вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених хворих у 92 (90,2 %) реєстрували *Q*-ІМ із стійкою елевацією сегмента *ST*, у 10 (9,8 %) – не *Q*-ІМ без елевації сегмента *ST*. ІМ з локалізацією переважно по передній стінці був у 54 (52,9 %) осіб, переважно по задній стінці – у 48 (47,1 %); у 75 (73,5 %) ІМ виник уперше, у 27 (26,5 %) – повторний ІМ, у тому числі у 2 – рецидив, а у 6 – третій випадок ІМ.

Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена ACE з урахуванням виду ІМ наведено у табл. 1. У хворих на *Q*-ІМ достовірно частіше виявляли ID-генотип – у 4,94 і 4,27 раза ($\chi^2 = 19,5$; $P < 0,001$), порівняно з II- та DD-варіантами. При цьому II- та DD-генотипи реєстрували з майже однаковою частотою ($P > 0,05$). У пацієнтів з не *Q*-ІМ достовірно превалював I-алель (ID- та II-варіанти) над DD-генотипом: 50 і 30 % проти 20 % ($\chi^2 = 6,58$; $P = 0,037$). У контрольній групі носіїв сприятливого II-генотипу було більше, ніж осіб з ID- та DD-генотипами у 1,67 і 2,5 раза ($\chi^2 = 8,63$; $P = 0,013$). Крім того, носіїв II-генотипу серед практично здорових було у 2,84 раза більше ($\chi^2 = 11,8$; $P < 0,001$), ніж серед хворих на ІМ (особливо з *Q*-ІМ).

Таблиця 1. Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена ACE залежно від виду інфаркту міокарда

Група	Генотип гена ACE, n (%)			χ^2 P
	DD	ID	II	
Досліджувана				
з <i>Q</i> -ІМ (n = 92)	13 (14,1)	64 (69,6)	15 (16,3)	$\chi^2 = 19,5$; $P < 0,001$
з не <i>Q</i> -ІМ (n = 10)	2 (20)	5 (50)	3 (30)	$\chi^2 = 6,58$; $P = 0,037$
Всього досліджувана (n = 102)	15 (14,7)	69 (67,6)	18 (17,6)	$\chi^2 = 19,6$; $P < 0,001$
Контрольна (n = 30)	6 (20)	9 (30)	15 (50)	$\chi^2 = 8,63$; $P = 0,013$
Всього (n = 132)	21 (15,9)	78 (59,1)	33 (25)	$\chi^2 = 3,33$; $P = 0,19$

Дистрибуцію генотипів гена eNOS з урахуванням виду ІМ наведено у табл. 2. Серед хворих на не *Q*-ІМ та у контрольній групі носіїв TT-генотипу не спостерігали, він мав місце тільки серед хворих на *Q*-ІМ (n = 5). При аналізі розподілу генотипів у хворих на *Q*-ІМ TG-варіант виявляли частіше, ніж GG- та TT-генотипи, у 1,81 та 11,2 раза відповідно ($P \leq 0,01$ – $0,001$). Разом з тим серед хворих на не

Q-ІМ носіїв GG-генотипу було в 1,5 раза більше, ніж з TG- генотипом: 60 % проти 40 % ($P > 0,05$). Відносна частота TG-генотипу у хворих на Q-ІМ була на 20,9 % більша, ніж в осіб з не Q-ІМ ($\chi^2 = 28$; $P < 0,001$), а GG-генотипу, навпаки, менша – на 26,3% ($\chi^2 = 44,5$; $P < 0,001$). Відносна частота TG-варіанта у хворих на ІМ теж була більшою на 8,8 %, ніж у контролі ($\chi^2 = 11,9$; $P < 0,001$), а GG-генотипу, навпаки, меншою на 13,7 % ($\chi^2 = 10$; $P = 0,002$) при паритетному співвідношенні TG- і GG- генотипів у групі контролю: 50 і 50 % відповідно ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл генотипів 894 G > T поліморфізму гена eNOS залежно від виду інфаркту міокарда

Група	Генотип гена eNOS, n (%)			χ^2 P
	TT	TG	GG	
Досліджувана				
з Q-ІМ (n = 92)	5 (5,43)	56 (60,9)	31 (33,7)	$\chi^2 = 39,4$ $P < 0,001$
з не Q-ІМ (n = 10)	0	4 (40)	6 (60)	$\chi^2 = 2,82$ $P > 0,05$
Всього досліджувана (n = 102)	5 (4,9)	60 (58,8)	37 (36,3)	$\chi^2 = 43,7$ $P < 0,001$
Контрольна (n = 30)	0	15 (50)	15 (50)	$\chi^2 < 1$ $P > 0,05$
Всього (n = 132)	5 (3,79)	75 (56,8)	52 (39,4)	$\chi^2 = 36$ $P < 0,001$

Розподіл алелей за поліморфним варіантом генів ACE та eNOS серед хворих на ІМ та всього в обстеженій популяції відповідав очікуваній рівновазі Харди – Вайнберга.

Розподіл комбінацій генотипів аналізованих генів у хворих на ІМ наведено в табл. 3. Мутацій не виявили у 19 (14,4 %) хворих: у 10 (7,6 %) – у досліджуваній групі, у 9 (6,8 %) – у контролі. Патологічний DD-варіант гена ACE спостерігали майже у кожного шостого обстеженого (15,9 %, n = 21): 15 (11,4 %) – у дослідній групі, 6 (4,5 %) – у контролі ($P > 0,05$), тоді як мутацію гена eNOS – у 4,2 раза рідше, ніж гена ACE: у 5 (3,79 %) випадків досліджуваної групи і жодного в контролі. Поєднання двох патологічних генотипів обох генів (DD/TT) та гомозиготної мутації за геном eNOS з її відсутністю за геном ACE (II/TT) не спостерігали (див. табл. 3). Гетерозиготну наявність обох генів у гаплотипі чи при поєднанні із сприятливим гомозиготним варіантом (II/TG, ID/TG, ID/GG) відмічали у переважній більшості обстежених – у 87 (65,9 %): у 72 (54,5 %) осіб досліджуваної групи у 15 (11,4 %), контрольної ($\chi^2 = 4,37$; $P = 0,036$). У хворих на ІМ достовірно превалювало поєднання несприятливого «мутантного» D-алеля гена ACE та G-варіанта гена eNOS (ID/TG, ID/GG, DD/GG гаплотипи) у 3,7–9,6 раза порівняно з контрольною групою – $P \leq 0,0025$ – $0,0001$ (див. табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл гаплотипів генів ACE та eNOS в обстежених

Гаплотип	Досліджувана група, n (%)	Контрольна група, n (%)	OR [95 % CI]	P
II/TT (n = 0)	0	0	–	–
II/TG (n = 14)	8 (57,1)	6 (42,9)	1,78 [0,4–7,94]	> 0,05
II/GG (n = 19)	10 (52,6)	9 (47,4)	1,23 [0,34–4,41]	> 0,05
ID/TT (n = 5)	5 (100)	0	–	–
ID/TG (n = 53)	48 (90,6)	5 (9,4)	92,2 [25–339]	< 0,0001
ID/GG (n = 20)	16 (80)	4 (20)	16 [3,4–75,3]	0,0001

Закінчення табл. 3

Гаплотип	Досліджувана група, <i>n</i> (%)	Контрольна група, <i>n</i> (%)	OR [95 % CI]	P
DD/TT (<i>n</i> = 0)	0	0	–	–
DD/TG (<i>n</i> = 7)	4 (57,1)	3 (42,8)	1,78 [0,21–14,8]	> 0,05
DD/GG (<i>n</i> = 14)	11 (78,6)	3 (21,4)	13,4 [2,21–81,8]	0,0025
Загалом (<i>n</i> = 132)	102 (75)	30 (25)	11,6 [6,5–20,6]	< 0,0001

Аналіз частот гаплотипів у хворих з ГКС залежно від виду ІМ (табл. 4) показав превалювання гетерозиготної комбінації генотипів гена ACE та eNOS (ID/TG гаплотип) у хворих на Q-ІМ на 18,9 % порівняно з хворими на не Q-ІМ (P = 0,009). Разом з тим у хворих на не Q-ІМ відносна частота сприятливого поєднання генотипів обох генів (II/GG) гранично превалювала у хворих на Q-ІМ на 22,4 % (P = 0,053). Серед хворих на Q-ІМ половина (48,9 %) були носіями гетерозиготної мутації за обома генами у гаплотипі (ID/TG-варіант), а серед пацієнтів з не Q-ІМ у кожного третього мало вказане поєднання (30 %); третина осіб з не Q-ІМ були носіями гомозиготної комбінації «диких» алелей обох генів (30 %), а кожен п'ятий (20 %) – носієм ID/GG-варіанта.

Таблиця 4. Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів ACE та eNOS залежно від виду інфаркту міокарда

Гаплотип у хворих на ІМ	Досліджувана група, <i>n</i> (%)		OR [95 % CI]	P
	Q-ІМ	Не Q-ІМ		
II/TG (<i>n</i> = 8)	8 (8,7)	0	–	–
II/GG (<i>n</i> = 10)	7 (7,61)	3 (30)	0,19 [0,04–0,91]	0,053
ID/TT (<i>n</i> = 5)	5 (5,43)	0	–	–
ID/TG (<i>n</i> = 48)	45 (48,9)	3 (30)	2,23 [0,54–9,18]	0,009
ID/GG (<i>n</i> = 16)	14 (15,2)	2 (20)	7,17 [2,1–34,7]	< 0,001
DD/TG (<i>n</i> = 4)	3 (3,26)	1 (10)	9 [0,37–22]	> 0,05
DD/GG (<i>n</i> = 11)	10 (10,9)	1 (10)	8,1 [0,44–15]	0,003
Всього (<i>n</i> = 102)	92 (100)	10 (100)	8,46 [3,36–21,3]	< 0,001

Примітка. OR [95 % CI] – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом.

Таблиця 5. Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів ACE та eNOS залежно від локалізації інфаркту міокарда

Гаплотип у хворих на ІМ	ІМ по передній стінці, <i>n</i> (%)	ІМ по задній стінці, <i>n</i> (%)	OR [95 % CI]	P
II/TG (<i>n</i> = 8)	2 (3,7)	6 (12,5)	3,71 [0,71–19,4]	0,06
II/GG (<i>n</i> = 10)	10 (18,5)	0	–	–
ID/TT (<i>n</i> = 5)	0	5 (10,4)	–	–
ID/TG (<i>n</i> = 48)	25 (46,3)	23 (47,9)	1,07 [0,49–2,33]	> 0,05
ID/GG (<i>n</i> = 16)	11 (20,4)	5 (10,4)	0,45 [0,15–1,42]	0,034
DD/TG (<i>n</i> = 4)	0	4 (8,33)	–	–
DD/GG (<i>n</i> = 11)	6 (11,1)	5 (10,4)	0,93 [0,26–3,27]	> 0,05
Всього (<i>n</i> = 102)	54 (100)	48 (100)	0,79 [0,46–1,37]	> 0,05

Примітка. OR [95 % CI] – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом.

Серед носіїв комбінацій сприятливих генотипів обох генів (II/GG гаплотип) та ID/GG-варіант переважали хворі на Q-ІМ (70 і 87,5 % відповідно) з локалізацією процесу по передній стінці (100 і 68,7 % відповідно) та первинним виникненням (100 і 93,7 %) (табл. 4–6). У всіх носіїв ID/TT і у 62,5 % носіїв II/TG гаплотипів реєстрували повторний Q-ІМ переважно з локалізацією по задній стінці у 100 і 75% випадків відповідно. У 93,7 % носіїв ID/TG гаплотипу був Q-ІМ без достовірної різниці за локалізацією та поступовістю виникнення. Серед носі-

ів DD/TG-варіанта недостовірно переважали хворі на Q-ІМ з локалізацією тільки по задній стінці міокарда ЛШ (100 %) і паритетним співвідношенням за поступовістю виникнення. У 90,9 % осіб з DD/GG гаплотипом реєстрували Q-ІМ, з них у 81,8 % ІМ розвинувся вперше і недостовірно відрізнявся за частотою локалізації (див. табл. 4–6).

Таблиця 6. Розподіл гаплотипів алейних варіантів генів ACE та eNOS залежно від поступовості виникнення інфаркту міокарда

Гаплотип у хворих на ІМ	Первинний ІМ, n (%)	Повторний ІМ або рецидив, n (%)	OR [95 % CI]	P
II/TG (n = 8)	3 (4)	5 (18,5)	5,45 [1,21–24,7]	0,029
II/GG (n = 10)	10 (13,3)	0	–	–
ID/TT (n = 5)	0	5 (18,5)	–	–
ID/TG (n = 48)	36 (48)	12 (44,4)	0,87 [0,36–2,10]	> 0,05
ID/GG (n = 16)	15 (20)	1 (3,7)	0,15 [0,02–1,23]	0,037
DD/TG (n = 4)	2 (2,67)	2 (7,41)	2,92 [0,39–21,8]	> 0,05
DD/GG (n = 11)	9 (12)	2 (7,41)	0,59 [0,12–2,90]	> 0,05
Всього (n = 102)	75 (100)	27 (100)	0,13 [0,07–0,24]	< 0,001

Примітка. OR [95 % CI] – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом.

Потенційні генетичні чинники ризику ІМ у шести комбінаціях гаплотипів наведено у табл. 7. ID/TG гаплотип збільшує відносний ризик появи Q-ІМ у 2,93 раза при підвищенні шансів до 4,79 (OR 95 % CI = 1,69–13,6, $\chi^2 = 9,73$; P = 0,002), що підтверджується і тяжкістю клінічного перебігу даного захворювання. Крім того, ID/TG комбінація підвищує ризик формування ІМ по передній і дещо більше – по задній стінці міокарда ЛШ (OR = 4,31; P = 0,007 та OR = 4,60; P = 0,005 відповідно), а також збільшуються шанси на первинний ІМ у 2,88 раза (OR = 4,62; P = 0,003) або повторний перебіг – у 2,67 раза (OR = 4; P = 0,022). Відсутність мутації у гаплотипі (II/GG поєднання) є протективним чинником розвитку Q-ІМ (OR = 0,19, OR 95 % CI = 0,06–0,98; P = 0,004) (див. табл. 7) та існує найнижча імовірність первинного розвитку ІМ в обстеженій популяції (OR = 0,36, OR 95 % CI = 0,13–1; P = 0,045). Достовірно протективну роль у розвитку первинного ІМ з локалізацією по передній стінці має II/TG гаплотип (OR = 0,17; P = 0,015 та OR = 0,15; P = 0,022 відповідно).

Таблиця 7. Гаплотипи алейних варіантів генів ACE та eNOS як фактори ризику виникнення інфаркту міокарда

Вид інфаркту міокарда	Потенційний фактор ризику					
	II/TG	II/GG	ID/TG	ID/GG	DD/TG	DD/GG
<i>Q-ІМ</i>						
RelR	0,43	0,25	2,93	1,14	0,33	1,09
RR	0,73	0,55	1,38	1,04	0,65	1,02
OR	0,38	0,19	4,79	1,17	0,30	1,10
95 % CI RR	0,46–1,17	0,31–0,96	1,14–1,67	0,79–1,36	0,29–1,46	0,75–1,4
95 % CI OR	0,12–0,21	0,06–0,98	1,69–13,6	0,35–3,86	0,06–1,59	0,28–4,28
P	> 0,05	0,004	0,002	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Не Q-ІМ</i>						
RelR	–	1	1,8	1,5	1	1
RR	–	1	1,71	1,42	1	1
OR	–	1	2,14	1,63	1	1
95 % CI RR	–	0,31–3,23	0,57–5,19	0,39–5,11	0,17–5,98	0,17–5,98
95 % CI OR	–	0,21–4,77	0,41–11,2	0,25–10,6	0,09–10,9	0,09–10,9
P	–	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Закінчення табл. 7

Вид інфаркту міокарда	Потенційний фактор ризику					
	II/TG	II/GG	ID/TG	ID/GG	DD/TG	DD/GG
<i>ІМ по передній стінці</i>						
RelR	0,18	0,62	2,78	1,53	–	1,11
RR	0,36	0,78	1,55	1,18	–	1,04
OR	0,15	0,53	4,31	1,66	–	1,13
95 % CI RR	0,11–1,23	0,49–1,23	1,15–2,08	0,82–1,68	–	0,64–1,7
95 % CI OR	0,03–0,82	0,19–1,5	1,44–12,9	0,48–5,77	–	0,26–4,86
P	0,022	> 0,05	0,007	> 0,05	–	> 0,05
<i>ІМ по задній стінці</i>						
RelR	0,63	–	2,87	0,78	0,83	1,04
RR	0,79	–	1,64	0,89	0,92	1,02
OR	0,57	–	4,6	0,76	0,82	1,05
95 % CI RR	0,43–1,42	–	1,18–2,28	0,48–1,64	0,47–1,8	0,58–1,79
95 % CI OR	0,17–1,97	–	1,51–14	0,19–3,07	0,17–3,94	0,23–4,74
P	> 0,05	–	0,005	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Уперше виниклий ІМ</i>						
RelR	0,2	0,44	2,88	1,5	0,27	1,2
RR	0,44	0,7	1,44	1,13	0,55	1,06
OR	0,17	0,36	4,62	1,63	0,25	1,23
95 % CI RR	0,17–1,13	0,45–1,08	1,15–1,81	0,86–1,48	0,19–1,61	0,74–1,5
95 % CI OR	0,04–1,72	0,13–1	1,60–13,3	0,49–5,37	0,04–1,56	0,31–4,88
P	0,015	0,045	0,003	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Повторний ІМ або рецидив</i>						
RelR	0,93	–	2,67	0,28	0,74	0,74
RR	0,95	–	1,88	0,4	0,83	0,83
OR	0,91	–	4	0,25	0,72	0,72
95 % CI RR	0,46–1,94	–	1,14–3,12	0,07–2,36	0,27–2,52	0,27–2,52
95 % CI OR	0,24–3,4	–	1,18–13,6	0,03–2,39	0,11–4,67	0,11–4,67
P	> 0,05	–	0,022	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. RelR (relative risk) – відносний ризик; RR (Risk Ratio) – відношення ризиків; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95 % CI RR, OR (confidence interval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR).

Расовий, популяційний та етнічний аналіз свідчить, що частота виявлення несприятливого D алеля гена ACE серед обстежених нами (у хворих на ІМ – 0,49, у здорових – 0,35, всього – 0,45) відповідає такій у переважної більшості популяції європеїдної раси (0,43–0,56), перевищуючи відповідний усереднений показник у представників монголоїдної раси (0,32–0,4; $P > 0,05$) та достовірно нижча, ніж серед осіб екваторіальної раси (0,62–0,66; $P < 0,05$) [13, 14, 29, 33, 35]. Частота виявлення несприятливого T алеля гена eNOS (у контролі – 25 %, у досліджуваній групі – 34,2%) відповідала такій в осіб європеїдної раси ($P_T = 26,5–31,2$ % – у контролі, $P_T = 26,5–37,7$ % – у групі хворих на серцево-судинну патологію, $P > 0,05$), і була достовірно вищою, ніж у більшості представників монголоїдної ($P_{T \text{ контролю}} = 5,8–16,9$ %, $P_{T \text{ дослідної групи}} = 7,5–21$ %; $P < 0,05$) і екваторіальної раси ($P_T = 8,6$ %; $P < 0,05$) [11, 13, 24–26]. Щодо розподілу гаплотипів, то расовий і популяційний аналіз свідчить, що частота виявлення комбінації несприятливого T алеля гена eNOS та D алеля гена ACE (DD/TG, ID/TT) серед обстежених нами (всього – 9,1 %, 8,8 % – у хворих на ІМ, 10 % – у контролі) відповідала такій в осіб європеїдної раси (6,1–13,9 %) та перевищувала показник у некавказіанців (азіати і афроамериканці) (0,16–2,9 %; $P < 0,05$) [11, 13, 15, 16].

Висновки. 1. У кожного п'ятого хворого (19,6 %) на ІМ є мутація в кодуючих регіонах гена ACE (I/D, 16 інтрон, 17q23, dbSNP id:rs4646994) чи eNOS (894 G > T, кодон 298, 7 екзон, 7q35–36, dbSNP id:rs1799983). Серед хворих кожен сьомий (14,7 %) є носієм патологічного DD-генотипу гена ACE у гаплотипі, тоді як комбінація гомозиготної мутації гена eNOS спостерігається в 3 рази рідше (4,9 % випадків). У 19 (14,4 %) хворих комбінована мутація генів ACE (I/D) та eNOS (894 G > T) відсутня. 2. У гаплотипі хворих на ІМ комбінація «диких» генотипів обох генів (II/GG та ID/GG варіанти) асоціює з частішим виявленням Q-ІМ, локалізацією процесу по передній стінці та первинним виникненням. Наявність у гаплотипі «мутантної» гомозиготи за геном eNOS (ID/TT) або носійство II/TG гаплотипу асоціює з тяжким повторним Q-ІМ, локалізацією по задній стінці. Гетерозиготне поєднання генотипів обох генів у гаплотипі (ID/TG) у 93,7 % хворих з ГКС асоціює також з Q-ІМ незалежно від його локалізації та поступовості виникнення. Поєднання «мутантних» D і T алеля у гаплотипі (ID/TG варіант) збільшує відносний ризик виникнення Q-ІМ у 2,93 раза (OR = 4,79; P = 0,002) як при первинному, так і повторному ІМ по передній та задній стінках міокарда лівого шлуночка, що підтверджується і тяжкістю клінічного перебігу цього захворювання. Відсутність мутації у гаплотипі (II/GG) є протективним чинником розвитку Q-ІМ (OR = 0,19; P = 0,004) і має найнижчі шанси щодо розвитку первинного ІМ в обстеженій популяції (OR = 0,36; P = 0,045).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ризиків появи ІМ з урахуванням окремого впливу поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (894 G > T).

Список літератури

1. Амосова К. М., Безродний А. Б., Прудкий І. В., Кудлай В. Д. Особливості клінічного перебігу, прогнозу та морфофункціонального стану міокарда у хворих на Q-інфаркт міокарда з ранньою систолічною дисфункцією лівого шлуночка в сучасних умовах лікування // Укр. мед. часопис. – 2005. – Т. VII, № 4 (48). – С. 56–60.
2. Воронков Л. Г., Горovenko Н. Г., Мазур І. Д. та ін. Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/790>.
3. Досенко В. Є., Лутай Я. М., Пархоменко О. М. Алейний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора T(–786)C гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому // Фізіологія. – 2005. – № 51 (1). – С. 72–76.
4. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 7–12.
5. Наказ МОЗ України, версія №8 від 08.05.13 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)» МОЗ. – К.: МОЗ, 2013 – Режим доступу: http://pci-ua.org/files/protokol_ami_ukranian/Protokol_Sokolov.pdf.
6. Пархоменко А. Н., Лутай Я. М., Иркин О. И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения // Укр. кардіол. журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 15–23.
7. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н., Лутай Я. М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр. мед. часопис. – 2008. – Т. VII/VIII, № 4 (66). – С. 20–23.
8. Пархоменко О. М., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевації сегмента ST // WebCardioOrg. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>.
9. Поширеність провідних хвороб системи кровообігу серед дорослого населення в Україні (2010 рік) / Державна служба статистики України. – К., 2012. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.

10. *Проект* наказу МОЗ України від 29.05.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» / Робоча група при МОЗ України. – К.: МОЗ, 2013. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130529_3.html.
11. *Целуйко В. И., Попова Е. И.* Генетические аспекты инфаркта миокарда // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 47–53.
12. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association / Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. e362–e425. – Режим доступу: <http://circ.ahajournals.org/content/127/4/e362>.
13. *Ali Ahmad, Alghasham Abdullah, Ismail Hisham et al.* ACE I/D and eNOS298D gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension // *J. of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2012. – Vol. 10. – Режим доступу до журн.: <http://jra.sagepub.com/content/early/2012/10/05/1470320312459976>.
14. *Borah P. K., Shankarishan P., Ahmed G., Mahanta J.* Polymorphism of angiotensin converting enzyme (insertion/deletion) and endothelial nitric oxide synthase (intron 4ab) genes in a population from northeast India // *J. Genet.* – 2011. – Vol. 90. – P. e105–e109. – Режим доступу до журн.: <http://www.ias.ac.in/jgenet/OnlineResources/90/e105.pdf>.
15. *Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D.* Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365.
16. *Dzida G., Sobstyl J., Pu niak A. et al.* Impact of the smoking status on the particular genetic polymorphisms associations with cardiovascular diseases // *J. Pre-Clin. Clin. Res.* – 2012. – Vol. 6, N 1. – P. 31–34.
17. *Entrez Gene.* Sequence analysis / National Center for Biotechnology Information. – U.S. National Library of Medicine, 2013. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene>.
18. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 15. – Режим доступу: www.escardio.org/guidelines.
19. *Forman D., Wenger N. K.* What do the recent American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Clinical Practice Guidelines tell us about the evolving management of coronary heart disease in older adults? // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2013. – Vol. 10, N 2. – P. 123–128.
20. *Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L.* Heart Disease and Stroke Statistics–2013 update: a report from the American Heart Association et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, N 1. – P. e6–e245. – Режим доступу: <http://circ.ahajournals.org/content/127/1/e6.full>.
21. *Gullestad L., Ueland T., Vinje L. E. et al.* Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122. – P. 23–35.
22. *Huffman M. D., Lloyd-Jones D. M., Ning H. et al.* Epidemiology and Prevention Quantifying Options for Reducing Coronary Heart Disease Mortality By 2020 // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 2477–2484.
23. *Kretowski A., McFann K., Hokanson J. E. et al.* Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System Genes Predict Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56, N 3. – P. 863–871.
24. *Li J., Cun Y., Tang W. R. et al.* Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China // *Genet. Mol. Res.* – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 2202–2212. – Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.4238/vol10-3gmr1160>.
25. *Metzger I. F., Luizon M. R., Lacchini R.* Effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs haplotypes on nitrite levels in black subjects // *Nitric. Oxide*. – 2013. – Vol. 28. – P. 33–38.
26. *Park K-W., You K-H., Oh S. et al.* Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans // *Heart* – 2004. – Vol. 90. – P. 282–285.
27. *Queisser N., Schupp N.* Aldosterone, oxidative stress, and NF-kB activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 314–327.
28. *Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. 188–197.
29. *Sekerli E., Katsanidis D., Papadopoulou V. et al.* Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations // *J. of Genetics*. – 2008. – Vol. 87, N 1. – P. 91–93.

30. Sikkeland L. I., Dahl C. P., Ueland T. et al. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. 418–423.
31. Sydoruk L. P., Gaborec I. Y., Sydoruk A. R. et al. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of the ACE (I/D) and eNOS (894 T > G) in Patients with Arterial Hypertension // Intern. J. of Collabor. Research on Int. Med. & Public Health. – 2013. – Vol. 5 N 3. – P. 168–178.
32. Sydoruk L. P., Amosova K. M. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension // New Armen. Med. J. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 35–43.
33. Topal N.P., Ozben B., Hancer V. S. et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2011. – Vol. 12. – P. 549–556.
34. Zalba G., San J. G., Moreno M. U. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22(phox) gene in hypertension // Antioxid. Redox. Signal. – 2005. – Vol. 7, N 9–10. – P. 1327–1336.
35. Zhang Ying-Min, Zhang Li-Ying, Wang Ke-Qiang et al. Distribution of Angiotensin converting enzyme Gene Polymorphism among Northern Hans, Daurs, and Ewenkis // Acta Pharmacol. Sin. – 2001. – Vol. 22, N 8. – P. 747–750.

АЛЛЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО
ФЕРМЕНТА (I/D) И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ АЗОТА ОКСИДА СИНТАЗЫ (894 G > T)
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Л. П. Сидорчук, Ю. В. Урсуляк (Черновцы)

Исследована ассоциация полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента ACE (I/D) и эндотелиальной оксида азота синтазы eNOS (894 G > T) с инфарктом миокарда (ИМ) в остром периоде у жителей Северо-Буковинского региона. II/GG и ID/GG гаплотипы ассоциируют с частым выявлением Q-ИМ, локализацией процесса по передней стенке и первичным возникновением. ID/TT или II/TG гаплотипы ассоциируют с тяжёлым повторным Q-ИМ, локализацией по задней стенке. ID/TG вариант также ассоциирует в 93,7 % случаев с Q-ИМ независимо от его локализации и очерёдности возникновения. ID/TG увеличивает относительный риск появления Q-ИМ в 2,93 раза (OR = 4,79; P = 0,002), что подтверждается и тяжестью клинического течения этого заболевания, а также повышает риск формирования ИМ по передней и несколько больше – по задней стенке миокарда левого желудочка (OR = 4,31; P = 0,007 и OR = 4,60; P = 0,005 соответственно), увеличивает вероятность развития ИМ впервые в 2,88 раза (OR = 4,62; P = 0,003) и его повторное возникновение или рецидив – в 2,67 раза (OR = 4; P = 0,022). Отсутствие мутации в гаплотипе (II/GG) является эффективным предупредительным фактором возникновения Q-ИМ (OR = 0,19; P = 0,004), делая шансы на развитие ИМ впервые низкими в обследованной популяции (OR = 0,36; P = 0,045).

Ключевые слова: инфаркт миокарда в остром периоде, гены ACE (I/D), eNOS (T894G), риски.

GENES ALLELE STATUS OF ANGIOTENSINCONVERTING ENZYME (I/D)
AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (894 G > T)
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

L. P. Sydoruk, Y. V. Ursuliak (Chernivtsi, Ukraine)

Bukovina State Medical University

The association of genes polymorphism of angiotensin-converting enzyme ACE (I/D) and endothelial nitric oxide synthase eNOS (894 G > T) with acute myocardial infarction (MI) among residents of North Bukovina region was evaluated. II/GG and ID/GG haplotypes associated with more frequent presence of Q-MI, with localization on anterior wall and primary appearance. ID/TT, or II/TG haplotypes are associated with the presence of a severe re-Q-MI, with localization on the posterior wall. ID/TG variant is associated in 93,7 % of cases with Q-MI, regardless of its location and times of occurrence. ID/TG increased relative risk of Q-MI by 2,93 times (OR = 4,79; P = 0,002), which confirmed the severity of the disease and increases the risk of MI in anterior and higher in

posterior walls of the left ventricle (OR = 4,31; P = 0,007 and OR = 4,6; P = 0,005, respectively) increases the likelihood of the first MI by 2,88 times (OR = 4,62; P = 0,003) and its re-occurrence or recurrence – by 2,67 times (OR = 4; P = 0,022). Mutations absence in haplotypes (II/GG) is a protective factor of Q-MI appearance (OR = 0,19; P = 0,004) and makes the chances for the first MI the lowest in observed population (OR = 0,36; P = 0,045).

Key words: acute myocardial infarction, genes ACE (I/D), eNOS (T894G), risks.

УДК 616.432:616–006:616.71–007.152:616–007.61:612.433.664

Надійшла 25.08.2013

М. Р. МИКИТЮК

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ І ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»;
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України <myroslavamk@mail.ru>

Обстежено 76 (26 чоловіків і 50 жінок) хворих на активну акромегалію віком від 20 до 70 років, середній вік – (48,22 ± 12,19) року. Ехокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) виявлено у 63,2 % хворих, в тому числі у 46% з концентричною ГЛШ. Встановлено, що високі рівні соматотропного гормону (СТГ) гіпофіза й інсуліно-подібного ростового фактора-1 (ІРФ-1) не є незалежними предикторами ГЛШ. Вплив СТГ і ІРФ-1 на формування ГЛШ опосередковується антропометричними показниками та рівнем систолічного і діастолічного артеріального тиску, які є предикторами ГЛШ у хворих на акромегалію.

Ключові слова: акромегалія, гіпертрофія лівого шлуночка, гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор-1.

Вступ. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) має велике прогностичне значення при багатьох серцево-судинних захворюваннях. Наприклад, у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) ГЛШ є незалежним предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) і високої смертності [8]. Фремінгемське дослідження показало, що збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) при АГ на 50 г/м² призводить до підвищення відносного 4-річного ризику розвитку ССУ в 2,21 раза у жінок і в 1,73 раза у чоловіків [15]. ГЛШ визнано також незалежним предиктором розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності і шлуночкових порушень ритму. Визначення типу ГЛШ у хворого дозволяє отримати уявлення про вірогідність розвитку у нього ССУ в наступні десять років [1]. Показано, що 10-річний ризик розвитку ССУ у хворих з нормальною геометрією ЛШ (НГЛШ) становить 9 %, з ексцентричною ГЛШ (ЕГЛШ) – 25 % і концентричною ГЛШ (КГЛШ) – 30 %. Це зумовлює важливість ранньої діагностики й адекватної оцінки ступеня вираженості ГЛШ для проведення своєчасних лікувально-профілактичних заходів.

Відомо, що тип геометричної адаптації ЛШ визначають за профілем хронічного гемодинамічного навантаження: КГЛШ формується внаслідок навантаження тиском, а ЕГЛШ – навантаження об'ємом [3]. Проте, поряд з так званими класичними типами ГЛШ мають місце й інші «некласичні» її варіанти внаслідок комбінованого впливу на міокард навантаження тиском і об'ємом. «Некласичні» варіанти геометричної адаптації ЛШ спостерігають у хворих на акромегалію, у яких у формуванні ГЛШ беруть участь також високий рівень соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) та інсуліноподібного ростового фактора-1 (ІРФ-1) в крові й асоційовані з ними інші фактори (надлишкова маса тіла, інсулінорезистентність, порушення глюкозного гомеостазу – ПГГ, ліпідного обміну тощо) [16]. Роль СТГ і ІРФ-1 як модуляторів структури і функції міокарда добре відома [10]. Встанов-