

Нарушения дыхания во сне при акромегалии

Дзеранова Л.К., Кузнецов Д.И.*, Безунов Е.А., Артемова Е.В., Рожинская Л.Я., Воронцов А.В., Владимиров В.П., Аверкиева Е.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1) у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периферическим увеличением костей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, периферических эндокринных желез, нарушением различных видов обменных процессов. Наиболее частыми причинами смертности при акромегалии являются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, а также патология дыхательной системы. Нарушения дыхания во сне встречаются у большинства больных акромегалией – они ухудшают качество жизни и повышают риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Таким образом, необходимо подчеркнуть важность своевременной диагностики заболевания и выработки наиболее оптимального пути лечения для предупреждения развития осложнений. В представленном клиническом случае оговорены основные соображения и методы, необходимые для своевременного выявления синдрома апноэ во сне, как одного из возможных осложнений основного заболевания, и планирования дальнейшего лечения. Комплексный подход к терапии уже имеющихся осложнений акромегалии, а также сопутствующей соматической патологии является определяющим в прогнозе продолжительности и качества жизни пациента. Пример 41-летней больной с впервые выявленной акромегалией и сопутствующим синдромом апноэ во сне является показательным для данной патологии. *Ключевые слова:* акромегалия, аденома гипофиза, апноэ во сне.

Sleep-disordered breathing in acromegaly

Dzeranova L.K., Kuznetsov D.I.*, Bezunov E.A., Artemova E.V., Rozhinskaya L.Ya., Vorontsov A.V., Vladimirova V.P., Averkieva E.V.
Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation 117036

Resume. Sleep-disordered breathing is highly prevalent in acromegaly, disturbing patients quality of life and increasing the risk of acute cardiovascular complications. Presented clinical case discusses key considerations for timely diagnosis of sleep apnea syndrome and treatment planning. The case of 41 y.o. woman with newly diagnosed acromegaly and concomitant sleep apnea is typical for this disease. *Keywords:* acromegaly, pituitary adenoma, sleep apnea.

*Автор для переписки/Correspondence author – eversmith.msk@gmail.com

Вопросы диагностики и лечения акромегалии являются приоритетной клинической проблемой эндокринологии. В 2003 г. появился консенсус по диагностике и лечению акромегалии и ее осложнений [1], а в марте 2011 г. авторская экспертная группа собралась вновь для повторного анализа и обновления этого руководства. Встреча прошла при поддержке Европейской ассоциации эндокринологов. Для выработки своих рекомендаций эксперты использовали наиболее убедительные научные доказательства. Силу рекомендаций и качество доказательств классифицировали с помощью согласованных графических и лингвистических символов [2]. Среди прочих рекомендаций оговорено, что одним из недооцененных осложнений акромегалии является апноэ во сне. Распространенность сонно-зависимых расстройств дыхания у больных акромегалией достигает 90%. Следовательно, каждый пациент должен быть тщательно опрошен в этом контексте. В ряде случаев требуется и ночное исследование, которое позволяет верифицировать

диагноз и планировать лечение. Хотя интерес к этой проблеме неуклонно растет, в отечественной литературе этой теме посвящены единичные публикации.

Больная П., 41 года, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с жалобами на головные боли, увеличение массы тела, укрупнение черт лица, повышенную потливость, повышение уровня артериального давления максимально до 150/90 мм рт.ст., отсутствие менструаций. Из анамнеза известно, что головная боль на фоне повышения артериального давления до 170/100 мм рт.ст. беспокоила с марта 2011 г., тем не менее, длительное время за медицинской помощью пациентка не обращалась. В июне того же года перенесла ишемический инсульт с развитием левостороннего гемипареза. При госпитализации на фоне медикаментозной терапии симптоматика регрессировала. При повторном стационарном обследовании в сентябре 2011 г. по данным МР-исследования, выполненного впервые, была выявлена аденома гипофиза размерами 26x20x31 мм с инфра-



Рис. 1. Внешний вид больной П.

супра-параселлярным распространением. Обследования на предмет гормональной активности выявленной аденомы гипофиза не проводилось. В октябре 2011 г. больная была прооперирована транскраниальным доступом и результаты морфологического исследования подтвердили наличие хромофобной аденомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков центрального несахарного диабета, гипопитуитаризма отмечено не было. В течение года пациентка находилась под наблюдением нейрохирурга, за этот период к описанным выше головным болям прибавились повышенная потливость, утолщение конечностей и черт лица. Повторное МР-исследование подтвердило наличие продолженного роста аденомы гипофиза: выявлена супраселлярная аденома гипофиза размерами 12x18,5x22,7 мм. Медикаментозного лечения пациентка не получала. Направлена в ФГБУ ЭНЦ для определения дальнейшей тактики лечения.

По данным физикального обследования состояние больной удовлетворительное, рост 176 см, вес 90 кг, индекс массы тела 29 кг/м². При осмотре обращали на себя внимание характерные для акромегалии изменения внешности: непропорционально увеличенные нос, губы, язык, увеличенные межзубные промежутки, увеличенные в размере кисти, пальцы и стопы (рис. 1). На основании клинической картины и данных общего осмотра высказано предположение о наличии у пациентки акромегалии. Данные гормонального исследования крови (ИРФ-1 — 689,1 нг/мл) и МРТ головного мозга (в хиазмально-селлярной области визуализировалось объемное образование неправильной формы, однородной структуры, размерами 15x24x18 мм, распространяющееся супраселлярно) подтвердили эти предположения (рис. 2).

В то же время, при осмотре обратили на себя внимание такие особенности больной, как сниженное внимание,

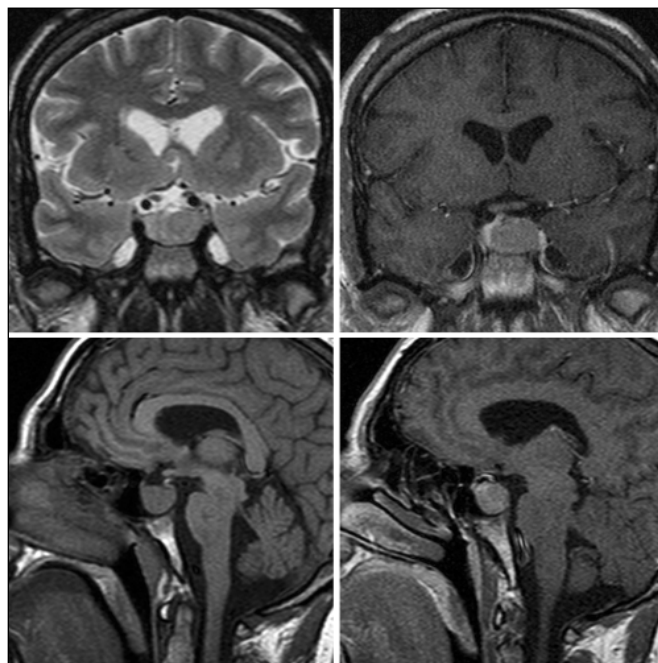


Рис. 2. МРТ больной П.

сонливость, вялость и заторможенность. Относительная давность перенесенного инсульта не позволила связать эти особенности с поражением нервной системы. В рекомендациях консенсуса указано, что до 70% процентов больных с впервые выявленной акромегалией страдают от нарушений дыхания во сне. При тщательном расспросе выяснилось, что больная храпит в ночное время и иногда просыпается от ощущения, будто ей не хватает воздуха. Соседи по палате подтвердили, что больная действительно громко храпит, но, помимо этого, у нее иногда «останавливается дыхание». Сама больная об этих остановках не знала, однако пожаловалась на то, что просыпается неудовлетворенной своим сном и испытывает потребность спать днем. При этом она отметила, что неоднократно (до 2–3 раз за ночь) просыпается из-за позывов к мочеиспусканию.

В Международной классификации расстройств сна [3] существует значительное количество нозологий, способных привести к избыточной дневной сонливости. Более тщательный опрос позволил исключить элементы нарколептической пентады и ряда других синдромов из диагностического поиска. Перед врачами встала задача по объективной оценке функции ночного дыхания больной.

Ночные исследования делятся на 4 категории [4]. Все они подразумевают запись ряда параметров в течение всей ночи. Категория 1 — это полисомнография, которая включает в себя мониторинг активности мозга, глаз, скелетных мышц, сердца, дыхательных усилий, потока воздуха, а также насыщения крови кислородом. Исследование проводится в лаборатории сна под контролем специалиста. Категория 2 включает в себя те же параметры, но исследование может проводиться на дому, без наблюдения специалиста. Категория 3 подразумевает запись меньшего числа каналов — от 4 до 7. Исследование проводится на дому, без наблюдения и обычно включает в себя запись дыхательных усилий, потока воздуха, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения крови кислородом. Категория 4 включает 1 или 2 канала (обычно оксиметрию и поток воздуха) и считается скрининговой.

Реальная оснащенность российских эндокриноло-

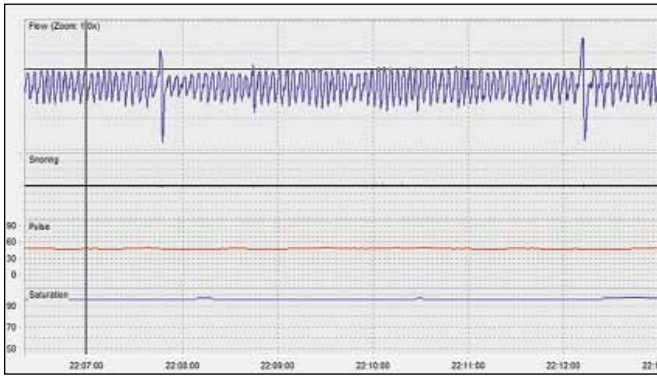


Рис. 3. Нормальное дыхание в момент, предшествующий засыпанию.

На верхней кривой (синий цвет) отображен поток воздуха (вдох-выдох). На второй сверху кривой вертикальными штрихами помечены эпизоды храпа. На третьей сверху кривой (красный цвет) отображена динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС). На четвертой кривой (синий цвет) изображена кривая насыщения крови кислородом. Кривые сатурации и ЧСС – ровные, храпа нет. Такая ситуация сохраняется у больной недолго.

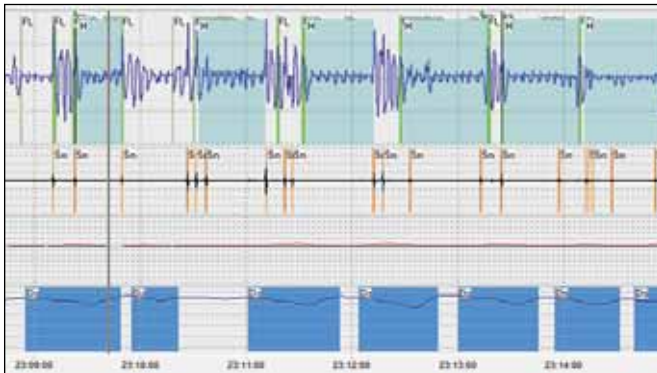


Рис. 4. Нарушения дыхания во сне, которые проявляются как снижение интенсивности потока дыхания. Это связано с западением (под действием силы тяжести) увеличенного при акромегалии языка, расслаблением мышц глотки и другими факторами. Все это ведет к сужению просвета глотки и, как следствие, ускорению потока воздуха. Ускоренный поток заставляет вибрировать мягкое небо больной, приводя к появлению храпа. При этом отмечают как небольшие колебания ЧСС, так и десатурации. Характерно, что десатурации регистрируются с небольшими задержками, которые обозначают дистанцию между верхними дыхательными путями и периферическим кровотоком.

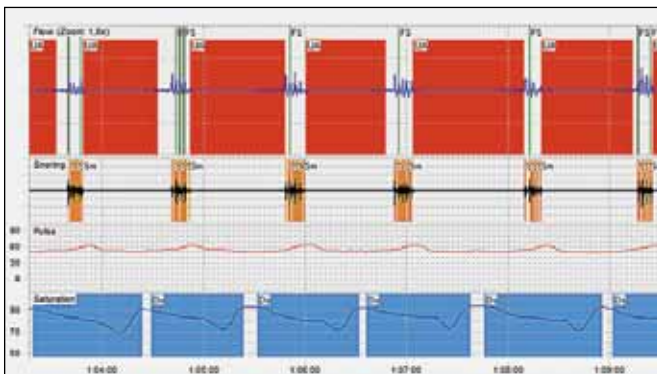


Рис. 5. Типичные для больной нарушения дыхания по типу апноэ. Красными фрагментами на кривой потока воздуха выделено время, когда больная не дышит. Как видно, они достигают минуты и более того. На этом фоне происходят закономерные колебания ЧСС сатурации. Подобные нарушения сохраняются у больной в течение всей ночи, прерываясь только во время ночных пробуждений.

ческих стационаров техникой для проведения скрининга нарушений дыхания во сне неизвестна, но невысока. В нашем случае было принято решение воспользоваться диагностическим прибором Arpealink производства компании ResMed, позволяющим отследить поток дыхания, ЧСС, насыщение крови кислородом и храп. Такой прибор не требует присутствия специалиста во время записи. Расшифровка может быть проведена на любом компьютере с операционной системой не старше Windows XP при помощи специального программного обеспечения, идущего в комплекте с прибором. Таким образом, пациентке было проведено трехканальное кардиореспираторное мониторирование с последующей расшифровкой специалистом по расстройствам сна.

На рисунках 1, 2 и 3 представлены фрагменты из графического изображения полученных данных. Все фрагменты, за исключением последнего, отображают пять минут реального времени.

Утром больная была снова тщательно опрошена, однако, кроме привычной сонливости, вялости и недовольства качеством сна, она не отметила ничего необычного в своем самочувствии.

Анализ полученных данных показал, что в течение ночи у больной отмечалась значительная вариабельность физиологических показателей. Эти данные представлены в таблице 1.

Градации синдрома апноэ во сне по степени тяжести проводится на основе так называемого индекса дыхательных расстройств (ИДР). Математически это отношение общего количества апноэ, гипопноэ и других нарушений дыхания ко времени сна, выраженному в часах. В норме этот индекс не превышает 5 в час, так как редкие эпизоды апноэ наблюдаются даже у здоровых людей. Отметим, что в нашем случае полученный индекс нельзя считать полностью достоверным, так как существуют виды нарушений дыхания, которые могут быть зафиксированы только при помощи полисомнографии. Количество выявленных в описанном исследовании нарушений составило, соответственно, 40 в час. При проведении полисомнографии можно было бы уточнить время, в течение которого больная реально спала, и в этом случае ИДР несомненно оказался бы выше. По сути, совокупная продолжительность остановок дыхания за ночь у больной превышает продолжительность времени нормального дыхания.

В рамках комплексного обследования в стационаре верифицированы следующие изменения: по результатам ЭКГ – горизонтальное положение электрической оси сердца с ротированным правым желудочком вперед, изменение предсердного компонента, перегрузка обоих желудочков; по данным УЗИ щитовидной железы – признаки диффузного увеличения щитовидной железы; по данным УЗИ органов малого таза – признаки миомы матки, гиперплазии эндометрия.

По совокупности клинико-анамнестических данных и на основании проведенного исследования диагноз

Таблица 1
Вариабельность физиологических показателей в течение ночи у больной П.

Показатель	Значение
Минимальная ЧСС	43 удара в минуту
Максимальная ЧСС	73 удара в минуту
Минимальная сатурация	68% (в норме выше 95%)
Среднее количество дыхательных движений	7 раз в минуту

был сформулирован следующим образом: Акромегалия, активная фаза. Состояние после транскраниальной аденомэктомии от 2011 г., продолженный рост макроаденомы гипофиза с супраселлярным распространением, без воздействия на хиазму. Артериальная гипертония 2 ст., риск 4. Соматотропная кардиопатия. Дислипидемия. Состояние после ишемического инсульта от 12.06.11. Диффузный эутиреоидный зоб. Гиперплазия эндометрия.

Больная проконсультирована нейрохирургом, рекомендовано повторное хирургическое лечение — проведение трансназальной аденомэктомии. Кроме того, при проведении гормонального обследования обратил на себя внимание повышенный уровень пролактина (1265 мЕд/л), что позволило предположить наличие смешанной секреции аденомой пролактина и СТГ. Учитывая активность заболевания, выраженность клинической картины, отсутствие проведения патогенетической терапии ранее, а также отсутствие воздействия опухоли на хиазму, рассмотрена возможность консервативного лечения. Пациентке рекомендован прием аналогов соматостатина в комбинации с агонистами дофамина. Через 6 дней было проведено гормональное исследование на фоне вышеуказанной терапии, получено достоверное снижение уровня ИРФ-1 (с 689,1 нг/мл до 268,6 нг/мл). В дальнейшем рекомендована повторная госпитализация с целью выполнения нейрохирургического лечения, как наиболее оптимального вида лечения для данной пациентки. В отделении проводилась коррекция антигипертензивной терапии, пациентке рекомендован прием Конкора (биспролол) 2,5 мг утром и вечером, Нолипрел Форте (индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг) 1 таб. утром, что позволило достигнуть оптимальных показателей уровня артериального давления. В связи с наличием дислипидемии с преобладанием атерогенных фракций пациентке было рекомендовано строгое соблюдение гипохолестеринемической диеты, постоянный прием статинов — Зокор (симвастатин) 20 мг.

Вопрос о коррекции соннозависимых расстройств дыхания оставался открытым. С одной стороны, согласно стандартам [5], при такой выраженности синдрома апноэ во сне показано применение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапии). Технически это означает еженощное применение больной прибора, нагнетающего воздух в дыхательные пути через специальную маску. Давление воздуха не позволяет дыхательным путям спадаться. С другой стороны, даже если бы больной была проведена титрация терапевтического давления, она не смогла бы воспользоваться рекомендациями. В России в настоящее время приборы CPAP-терапии распространяются исключительно коммерческими фирмами. Совокупно с наценкой, итоговая стоимость базового прибора для лечения простых, неосложненных форм синдрома обструктивного апноэ достигает сумм, превышающих среднемесячную зарплату граждан России, особенно проживающих в регионах. Это делает такое оборудование недоступным для лиц, принадлежащих к социальным группам с невысоким доходом.

Тем не менее, данные исследований [6] показывают, что на фоне медикаментозного лечения акромегалии нередко достижимо существенное улучшение показателей ночного дыхания. Полной регрессии апноэ во сне при наличии изменений лицевого скелета обычно ожидать не приходится, однако нельзя исключить, что на фоне

компенсации основного заболевания может отпасть потребность в CPAP-терапии. Кроме того, если больной будет проведена трансназальная аденомэктомия, то на период восстановления после операции CPAP-терапию в любом случае придется прекратить. Существуют указания на то, что при использовании CPAP-терапии вскоре после таких операций может развиваться пневмоцефалия [7]. Точных сроков после операции, когда CPAP-терапия, если в ней сохранилась потребность, безопасна, не указано, и этот вопрос остается открытым в современной сомнологии и эндокринологии.

Представленный клинический случай является, с точки зрения диагностики и лечения акромегалии, вполне типичным. Допущенные ранее диагностические ошибки, нерадикальность проведенной транскраниальной аденомэктомии, отсутствие мониторинга основных показателей достижения ремиссии или же сохранения активности заболевания в конечном итоге привели к развитию множественных осложнений основного заболевания, а также продолженному росту аденомы гипофиза. Наличие макроаденомы значительно уменьшает шансы радикального удаления, и, следовательно, возможно продолжение консервативной терапии даже после нейрохирургического лечения. Главными целями терапии являются уменьшение или стабилизация размеров опухоли, регресс основных симптомов и клинических проявлений акромегалии (в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и метаболических нарушений), что позволит значительно снизить риск смерти. Принимая во внимание возможные побочные эффекты каждого метода лечения, решение о выборе дальнейшей тактики должно быть интегрированным и приниматься консилиумом врачей-эндокринологов, нейрохирургов и радиологов. Проведение коррекции дыхательных расстройств при помощи CPAP-терапии после выполнения операции также потребует ночного исследования в динамике. Кроме того, в соответствии с принятыми рекомендациями [7] будет оценена динамика и основных осложнений акромегалии.

В развитии дыхательных нарушений, а именно синдрома обструктивного апноэ во сне, можно выделить несколько этиологических факторов. К ним относятся: неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса (перенесенные инсульты, прогрессирующая демиелинизация нервных волокон), миопатии, миодистрофии, развивающиеся в дыхательной мускулатуре; а также отек и гипертрофия слизистых оболочек глотки и гортани, увеличение верхней челюсти и языка, утолщение голосовых связок, снижение чувствительности барорецепторов к гипоксии. У пациентки в представленном клиническом случае уже имелся в анамнезе ишемический инсульт с развитием левостороннего гемипареза, что, по всей видимости, внесло свой вклад в формирование тяжелых дыхательных нарушений, диагностированных в ходе трехканального кардиореспираторного мониторинга.

Наряду с многокомпонентным механизмом формирования артериальной гипертензии у пациентов с активной акромегалией синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) играет значимую роль. Ведущими причинами являются патологические изменения баланса между активностью парасимпатической и симпатической нервной системы [8]. Состояние сна влияет на реакции, возникающие при активации центральных и периферических

хеморецепторов вследствие гипоксии и гиперкапнии, а также на центральные регуляторные механизмы. В физиологических условиях во время сна повышается тонус парасимпатической нервной системы. Период апноэ и связанные с ним неполные пробуждения ведут к активации центральной нервной системы, включая гипоталамо-гипофизарную область. В результате повышается и активность симпатической нервной системы (СНС), что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. Постоянная чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций ЦНС, а также к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, что способно вызвать стойкую артериальную гипертензию (АГ) [9].

Довольно непростой задачей является ретроспективная оценка причин развития ишемического инсульта ввиду отсутствия адекватного обследования на предмет возможных метаболических расстройств. Как правило, у всех больных акромегалией отмечаются сдвиги в липидном обмене, положительно коррелирующие со степенью нарушения углеводного обмена. Появление данных нарушений обусловлено снижением активности печеночных триглицерид- и липопротеидлипаз под действием хронической избыточной продукции СТГ и ИРФ-1. Основным патогенетическим фактором, приводящим к нарушению углеводного обмена при акромегалии, является инсулинорезистентность и развивающаяся как следствие гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой — патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений. Гиперинсулинемия, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток, не только потенцирует развитие артериальной гипертензии, но и способствует развитию атеросклероза путем синтеза липидов в гладкомышечных клетках, пролиферации фибробластов, активации свертывающей системы крови. Высокий уровень СТГ и ИРФ-1

при акромегалии также способствует пролиферации клеточных элементов сосудов и увеличению толщины их стенок (интимы и медиа), что было доказано в исследовании Colao и соавт. в ходе проведения ультразвукографии [10].

При акромегалии поражение сердечно-сосудистой системы занимает первое место в структуре летальности, что обусловлено развитием гипертрофии миокарда путем постоянной стимуляции имеющихся на поверхности кардиомиоцитов рецепторов к СТГ и ИРФ-1, развитием ремоделирования камер сердца вследствие формирования соединительной ткани, а также дистрофических процессов в гипертрофированном миокарде, диастолической дисфункции, различных нарушений ритма и проводимости и, в конечном итоге — тяжелой сердечной недостаточности. Более того, гипертрофия левого желудочка является самостоятельным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Согласно исследованиям ряда авторов, на тяжесть кардиопатии при акромегалии влияет как АГ, так и нарушение углеводного обмена (УО), причем, чем выраженнее нарушение УО, тем более значимы изменения миокарда ЛЖ. Уровень систолического АД и СТГ оказались наиболее значимыми предикторами формирования гипертрофии миокарда левого желудочка, а значения диастолического АД и толерантность к глюкозе — самыми значимыми предикторами его систолической дисфункции [11].

Необходимость разобшения представленных на примере данного клинического случая порочных кругов развития патологии сердечно-сосудистой, а также дыхательной систем не вызывает сомнения. Это в очередной раз подчеркивает важность комплексного подхода в диагностике, как можно более раннего патогенетического лечения, а также коррекции дыхательных и метаболических расстройств. К сожалению, невозможно с уверенностью предсказать динамику соннозависимых расстройств дыхания у данной больной. Остается открытым и вопрос: как уберечь пациентку от связанного с апноэ риска смерти во сне, если проводимый комплекс лечебных мероприятий не приведет к стойкой ремиссии акромегалии, а СРАП-терапия будет недоступной.

Литература

- Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, Gaillard R, Ho K, Jaquet P, Kleinberg DL, Lamberts SW, Lombardi G, Sheppard M, Strasburger CJ, Vance ML, Wass JA, Melmed S. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003;26(12):1242–1247.
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2012. doi:10.1007/s11102-012-0420-x.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
- Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1994;17:372–7.
- Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375–380.
- Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G, Peri A. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *Journal of Endocrinological Investigation*. doi:10.3275/8513.
- Kopelovich JC, la Garza de GO, Greenlee JDW, Graham SM, Udeh CI, O'Brien EK. Pneumocephalus with BiPAP use after transsphenoidal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2012;24(5):415–418. doi:10.1016/j.jclinane.2011.12.003
- Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol*. 2000;119 (2-3):189–97.
- Lin CC, Zan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993;16 (1):37–9.
- Colao A, Spiezia S, Cerbone G. et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:515–24.
- Colao A, Baldelli R, Marzullo P. et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85 (1):193–199.

Дзеранова Л.К.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Кузнецов Д.И.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: eversmith.msk@gmail.com
Безунов Е.А.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: johnson_89@mail.ru
Артемова Е.В.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: profilaktika@bk.ru
Рожинская Л.Я.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Воронцов А.В.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Владимирова В.П.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
Аверкиева Е.В.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
