Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ во время сна

У. А. Цой, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Свиряев,
А. П. Семёнов, Д. А. Ваулина, С. О. Кравченко,
А. О. Конради, Е. Н. Гринёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Цой Ульяна Александровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 197156.
Тел.: +7(812)702-51-22.
E-mail: utsoi@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 20.09.15.*

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым фактором, увеличивающим риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных акромегалией. Наиболее типичными дыхательными нарушениями при акромегалии являются обструктивные нарушения дыхания во сне (НДС). Существует мнение, что обструктивное апноэ во время сна (ОАС) вносит вклад в формирование АГ при акромегалии. **Цель** исследования — оценить показатели артериального давления (АД) и распространенность АГ у больных акромегалией без предшествующего лечения в зависимости от наличия ОАС средне-тяжелой степени. **Материалы и методы.** В исследование было включено 48 больных акромегалией (11 мужчин, 37 женщин, медиана возраста 53,5 (27–76) лет), ранее не получавших лечения основного заболевания. Всем пациентам выполнили оценку офисного АД, полисомнографическое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты.** Из 48 пациентов НДС были обнаружены у 36 (75%). Во всех случаях было выявлено ОАС. В тринадцати (36%) случаях диагностировано ОАС легкой степени тяжести, в 11 (31%) — средней и в двенадцати (33%) — тяжелой степени. Сравнивали показатели пациентов с ОАС средне-тяжелой степени (далее пациенты с ОАС) и без НДС. Офисное диастолическое АД было выше у пациентов с ОАС ($p < 0,03$). По данным СМАД показатели среднесуточного, дневного и ночного АД были значительно выше у больных акромегалией с ОАС. Количество пациентов с повышенными показателями офисного ($\chi^2 = 3,85$, $p < 0,05$), среднесуточного ($\chi^2 = 4,8$, $p = 0,03$) и ночного АД ($\chi^2 = 5,23$, $p < 0,03$) по данным СМАД было существенно выше среди лиц с ОАС. Доли пациентов с повышением АД только в дневное время были сопоставимы в обеих группах ($\chi^2 = 3,55$, $p = 0,06$). **Выводы.** Уровень АД и выявляемость АГ по результатам офисного измерения и по данным СМАД оказались выше в группе пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с группой без ОАС. Это подтверждает наличие вклада ОАС в формирование АГ при акромегалии. С учетом полученных результатов проведение полной полисомнографии целесообразно всем пациентам с впервые диагностированной акромегалией для выявления лиц с более высоким риском развития АГ.

Ключевые слова: аденома гипофиза, акромегалия, артериальная гипертензия при акромегалии, нарушения дыхания во сне при акромегалии, апноэ во время сна при акромегалии

Для цитирования: Цой У. А., Коростовцева Л. С., Свирыев Ю. В., Семенов А. П., Ваулина Д. А., Кравченко С. О., Конради А. О., Гринёва Е. Н. Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ во время сна. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):416–425. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-416-425.

Blood pressure levels and hypertension prevalence in acromegalic patients with obstructive sleep apnoe

U. A. Tsoy, L. S. Korostovtseva, Yu. V. Sviryaev,
A. P. Semenov, D. A. Vaulina, S. O. Kravchenko,
A. O. Konradi, E. N. Grineva

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ulyana A. Tsoy,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 197156 Russia.
Phone: +7(812)702–51–22.
E-mail: utsoi@mail.ru

Received 15 August 2015;
accepted 20 September 2015.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is an independent factor of cardiovascular morbidity in acromegalic patients. Obstructive sleep disordered breathing (SDB) is the most common respiratory impairment in acromegaly and is considered one of the mechanisms underlying the development of HTN in acromegaly. **Objective.** To assess blood pressure (BP) parameters and prevalence of HTN in naive acromegalic patients depending on the presence of moderate-to-severe SDB. Design and methods. Forty-eight naive acromegalic patients [11 men, 37 women, median age 53,5 (27–76) years] were recruited into the study. All subjects underwent clinical examination including office BP measurement, full polysomnography, twenty-four-hour BP monitoring (24-hour BPM). **Results.** SDB, namely obstructive sleep apnea (OSA), was found in 36 (75 %) patients. Thirteen patients (36 %) had mild, eleven (31 %) — moderate and twelve (33 %) showed severe OSA. The latter two groups (moderate-to-severe OSA, further referred as patients with OSA) were compared to patients without OSA (non-OSA). In patients with OSA office diastolic BP was significantly higher than in patients without OSA ($p < 0,03$). According to 24-hour BPM mean 24-hour, daytime and nighttime BP levels were significantly higher in patients with OSA as compared to non-OSA subjects. The rate of elevated office ($\chi^2 = 3,85$; $p < 0,05$), mean 24-hour ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$) and nighttime BP ($\chi^2 = 5,23$; $p < 0,03$) was significantly higher in OSA group, while the frequency of daytime HTN was similar in both groups. **Conclusions.** According to the office measurement and 24-hour BPM the BP parameters and HTN prevalence were higher in patients with OSA. According to our data, a polysomnography study should be recommended in patients with newly diagnosed acromegaly in order to detect ones at higher risk of HTN development.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, hypertension in acromegaly, sleep disordered breathing in acromegaly, sleep apnea in acromegaly

For citation: Tsoy UA, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Semenov AP, Vaulina DA, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Blood pressure levels and hypertension prevalence in acromegalic patients with obstructive sleep apnoe. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):416–425. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-416-425.

Введение

Акромегалия — клиническое состояние, вызванное хронической гиперсекрецией гормона роста (ГР) [1]. Проявления акромегалии, включающие соматический рост и метаболические нарушения, хорошо известны так же, как и осложнения, развивающиеся вследствие длительного воздействия избытка ГР, а именно сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дыхательные расстройства и артропатия [2]. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что акромегалия ассоциирована с увеличением заболеваемости и смертности [3, 4]. Анализ детерминант смертности указывает на то, что в 60 % случаев причиной смерти больных акромегалией является кардиоваскулярная патология, в 25 % случаев патология дыхательной системы, в 15 % — онкологические заболевания [3, 4]. Артериальная гипертензия (АГ) — частое сердечно-сосудистое осложнение акромегалии, которое отрицательно влияет на выживаемость при этом заболевании [3]. Было показано, что АГ является негативным независимым фактором, увеличивающим риск смерти от кардио- и цереброваскулярных болезней при акромегалии [5, 6]. Распространенность АГ у больных акромегалией по данным различных исследователей составляет от 18 до 60 % [3, 7, 8], в среднем — 35 % [9]. Такую разницу в распространенности объясняют отличиями в критериях диагностики АГ, различиями в методах оценки артериального давления (АД) (традиционный при помощи сфингоманометра или суточное мониторирование АД, или СМАД) [1]. Считают, что у 20–25 % пациентов с мягкой АГ имеет место изолированная офисная АГ или АГ «белого халата», у них регистрируют нормальное АД при самоконтроле и по данным СМАД [10]. Патогенез АГ при акромегалии до сих пор до конца не выяснен [11]. К предполагаемым патогенетическим механизмам АГ при акромегалии относят: увеличение реабсорбции натрия в почках под влиянием избытка ГР, что приводит к возрастанию объема циркулирующей плазмы крови [12]; блокаду инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) натрийуреза, обусловленного предсердным натрийуретическим фактором, и задержку жидкости вследствие этого [13]; возрастание сосудистого сопротивления за счет стимуляции роста гладкомышечных клеток из-за хронического избытка ГР и ИФР-1 [14]; модификацию циркадной активности симпатической нервной системы под влиянием ГР [15]; гиперинсулинемию вследствие инсулинорезистентности, развивающейся у ряда больных акромегалией из-за гиперпродукции ГР [16]. Известно, что

в общей популяции обструктивные нарушения дыхания во сне (НДС) ассоциированы с АГ [17]. По данным обследования общей популяции, для обструктивных НДС именно средней и тяжелой степени была продемонстрирована независимая ассоциация между НДС и АГ [18]. Также получены данные о том, что обструктивное апноэ во время сна (ОАС) вследствие прессорного эффекта может участвовать в механизмах, лежащих в основе отсутствия падения АД в ночное время [19].

НДС относят к наиболее типичным дыхательным нарушениям при акромегалии [20]. Распространенность НДС среди больных акромегалией по данным разных авторов составляет 27–80 % [21–25], что значительно выше по сравнению с общей популяцией (3–7% среди мужчин и 2–5% среди женщин) [26]. При этом чаще встречается ОАС [21–25]. Существует мнение, что обструктивные НДС вносят вклад в формирование АГ при акромегалии [27, 28]. Однако данные, полученные при анализе распространенности АГ у больных акромегалией с различными НДС, противоречивы. Так, согласно результатам одних авторов, распространенность АГ была значимо выше в группе пациентов с синдромом апноэ во время сна (САС) [22], а у пациентов с АГ индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) был выше, чем у пациентов без АГ [23]. В других исследованиях у больных акромегалией с наличием САС и без него различий по офисному систолическому и диастолическому АД не было [24], а наличие АГ не коррелировало с ИАГ [21]. В большинстве исследований при изучении распространенности АГ у больных акромегалией с НДС оценивали показатели офисного АД [21–24], а изучаемые популяции включали как пациентов, не получавших лечения основного заболевания [24], так и пролеченных на момент обследования [21–23].

Однако известно, что лечение основного заболевания может оказывать влияние на течение АГ у больных акромегалией [11], а АГ, выявленная при офисном измерении, может быть АГ «белого халата» [10]. В связи с этим для уточнения роли ОАС в развитии АГ при акромегалии мы сравнили показатели офисного АД, результаты СМАД и распространенность АГ у больных акромегалией, не получавших лечения основного заболевания, без ОАС и с ОАС средне-тяжелой степени.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 48 больных акромегалией: 11 мужчин, 37 женщин, медиана возраста которых составила 53,5 (27–76) года, а медиана индекса массы тела (ИМТ) — 29 (19,9–44,3) кг/м².

Все они были обследованы в эндокринологических отделениях ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2010 по 2014 годы. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с активной акромегалией без предшествующего лечения. Диагноз акромегалии был установлен на основании наличия клиники заболевания, отсутствия подавления ГР ниже 1 нг/мл после приема раствора 75 г глюкозы в оральном глюкозотолерантном тесте и уровня ИФР-1 выше верхней границы нормы для данного возраста. Медиана длительности заболевания составила 4 (1–30) года. Началом заболевания считали время появления первых симптомов заболевания, в первую очередь акромегалоидных изменений внешности. Для его определения использовали опрос пациентов и анализ фотографий при их наличии. Медиана ГР при включении в исследование составила 12,3 (2,2–166,6) нг/мл, медиана ИФР-1–534,7 (239,2–1561) мкг/л. Все пациенты были обследованы с целью оценки нарушений функции гипофиза, обусловленных воздействием аденомы, продуцирующей ГР. Вторичный гипотиреоз был выявлен у 6 пациентов, вторичная надпочечниковая недостаточность — у 7; на момент включения в исследование во всех этих случаях была подобрана адекватная заместительная терапия.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Оцениваемые клинические параметры

В исследовании оценивались возраст, пол, длительность заболевания (время от появления первых симптомов акромегалии до момента обследования), ИМТ, количество принимаемых антигипертензивных препаратов при поступлении в клинику, офисное АД (определяли как уровень АД в день поступления в клинику), количество принимаемых антигипертензивных препаратов при выписке из отделения. Измерение офисного АД аускультативным сфигмоманометром и назначение антигипертензивной терапии проводили согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [17]. АГ диагностировали при наличии повышения систолического и/или диастолического АД, при этом использовали критерии офисной АГ, рекомендованные Европейским обществом по гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC) [17]. Часть пациентов на момент регистрации офисного АД получали

адекватную антигипертензивную терапию. В этих случаях их включали в группу пациентов с АГ, а для оценки использовали анамнестические значения АД до назначения антигипертензивной терапии.

Гормональное обследование

Гормон роста

ГР определяли в сыворотке крови с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста «ECLIA» для диагностики *in vitro* (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Германия), предназначенного для количественного определения ГР человека (формы с молекулярной массой от 20 до 22 кДа) в сыворотке и плазме крови человека. Использовался иммунохимический анализатор Elecsys. Чувствительность метода составила 0,03 нг/мл (диапазон нормы для женщин 0,03–9,88 нг/мл, для мужчин — 0,03–2,47 нг/мл).

Инсулиноподобный фактор роста-1

ИФР-1 измеряли в сыворотке крови с применением иммуноферментного теста «ELISA» для диагностики *in vitro* (Immunodiagnostic Systems Ltd), предназначенного для количественного определения ИФР-1 в сыворотке и плазме крови. Чувствительность метода — 3,1 мкг/л. Диапазон нормы для ИФР-1 (мкг/л) в зависимости от возраста: 146–415 (для лиц старше 15–20 лет), 89–276 (> 20–30 лет), 22–197 (> 30–40 лет), 49–147 (> 40–50 лет), 35–210 (> 50–60 лет), 30–196 (> 60–70 лет), 56–191 (> 70 лет).

Полисомнография

Полисомнографическое исследование проводилось с помощью системы «Embla N7000» (Natus, США) и программного обеспечения “Remlogica” (США). В ходе исследования проводилась регистрация электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, электрокардиограммы (1 отведение); ороназального потока/давления; храпа; дыхательных усилий мышц брюшной стенки и грудной клетки; уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметрии; положения тела и двигательной активности, а также плетизмограммы.

Анализ полисомнограмм проводили в соответствии с Рекомендациями Американской ассоциации медицины сна (2013) [29]. Эпизод нарушения дыхания расценивали как апноэ при снижении ороназального потока воздуха на $\geq 90\%$ от исходного в течение 10 секунд и более. При этом апноэ расценивали как обструктивное при сохранении экскурсий грудной клетки и/или брюшной стенки; апноэ расценивали как центральное при отсутствии

дыхательных усилий в течение всего эпизода апноэ; апноэ расценивали как смешанное при отсутствии дыхательных усилий в начале эпизода апноэ и их возобновлении во второй части эпизода. Эпизод нарушения дыхания расценивали как гипопноэ при уменьшении амплитуды ороназального потока воздуха на $\geq 30\%$ от исходного в течение 10 секунд и более, сопровождающемся снижением сатурации крови кислородом на $\geq 3\%$ по сравнению с уровнем до эпизода нарушения дыхания или микроактивацией по электроэнцефалограмме. Для оценки тяжести апноэ во сне использовали ИАГ — количество апноэ и гипопноэ в час ночного сна. Использовали общепринятые критерии: ИАГ < 5 эпизодов/час — норма, $5 \leq$ ИАГ < 15 эпизодов/час — легкая степень, $15 \leq$ ИАГ < 30 эпизодов/час — средняя степень, ≥ 30 эпизодов/час — тяжелая степень НДС [30]. Полисомнографию выполняли в период с 7-го по 12-й день госпитализации, длительность которой составляла 14 дней. В соответствии с поставленной целью исследования в сравнительный анализ были включены пациенты без ОАС и пациенты с ОАС средней и тяжелой степени, объединенные в одну группу.

Суточное мониторирование артериального давления

СМАД выполняли на следующие сутки после проведения полисомнографического исследования, с использованием приборов “BPLab” («Петр Телегин», Россия). Все приборы программировались таким образом, чтобы измерения в дневное время (установленное с 08:00 до 22:00) проводились с интервалом в 15 минут, а в ночное (установленное с 22:00 до 08:00) — с интервалом в 30 минут. В последующем периоды бодрствования и сна корректировались индивидуально, в соответствии с записями в дневниках пациентов. Использо-

вали манжеты соответствующего размера, которые накладывали на плечо недоминирующей руки (у правой — на левую, у левой — на правую). Результаты включались в анализ в случае, если не менее 70% измерений были выполнены без ошибок и если длительность исследования была не менее 24 часов.

При анализе результатов СМАД оценивались средние по времени уровни АД и показатели суточного ритма. В качестве средних величин использовали среднеарифметические значения АД, определяемые по формуле: среднесуточное АД = $1/n \times (АД1 + АД2 + АД3 + \dots АДn)$, где n — общее число измерений, АДn — значение АД при n-м измерении. Аналогичные формулы использовались для других временных интервалов.

Суточный профиль оценивался по показателю суточного индекса, рассчитанного для систолического АД и диастолического АД по формуле: $100 \times (АД \text{ среднедневное} - АД \text{ средненочное}) / АД \text{ среднедневное}$. АГ диагностировали при наличии повышения систолического и/или диастолического АД. Использовали критерии АГ для суточных, дневных и ночных значений АД, рекомендованные Европейским обществом по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [17].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA, версия 8. Данные представлены в виде «медиана (минимальное-максимальное значения)». Использовали методы непараметрической статистики. Оценку значимости различий между двумя группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Для сопоставления частотных характеристик показателей использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Параметры	Значение параметра
Мужчины, количество пациентов	11
Женщины, количество пациентов	37
Возраст, годы	53,5 (27–76)
ИМТ, кг/м ²	29 (19,9–44,3)
Длительность заболевания, годы	4 (1–30)
Максимальный размер аденомы, см	1,6 (0,6–6,6)
ГР, нг/мл	12,3 (2,2–166,6)
ИФР-1, мкг/л	534,7 (239,2–1561)
ИАГ, эпизоды/час	13,5 (0,3–92)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ТЯЖЕСТИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ**

Параметры	Тяжесть ОАС			
	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Количество пациентов (мужчин/женщин)	2/10	1/12	4/7	4/8
Возраст, годы	39 (27–72)	58 (32–67)	54 (44–76)	54 (34–70)
ИМТ, кг/м ²	28,3 (19,9–34)	27,4 (20,7–34,2)	29,3 (24,5–37)	33,3 (27,1–44,3)
Длительность заболевания, годы	3,5 (2–4)	4 (1–30)	6 (3–16)	6,5 (3–15)
ГР, нг/мл	26,3 (2,2–166,5)	18,4 (3,7–136)	8,9 (2,8–66,8)	9,6 (3,0–151)
ИФР-1, мкг/л	511,6 (279,9–704,6)	448,5 (239,2–667,8)	750 (337,7–1070)	655,8 (424,8–1561)
ИАГ, эпизодов/час	2 (0,3–4,4)	8,7 (5–14)	17 (15–29)	63,5 (38–92)
Офисное САД, мм рт. ст.	130 (110–170)	130 (110–165)	140 (115–180)	140 (110–170)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (70–110)	80 (70–100)	90 (80–100)
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	120,3 (114–138,7)	121 (108–156,9)	132 (113,7–160,4)	137,65 (119,5–169)
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	75 (64–87,9)	75 (64–89,5)	78,5 (74–100,2)	89,7 (74,5–97,3)
Дневное САД, мм рт. ст.	125 (118–144)	124 (110–166)	136,9 (114,5–163)	138,65 (122–173)
Дневное ДАД, мм рт. ст.	79 (72–89,5)	80 (68–96)	80,6 (76,2–105)	92 (77,6–97,3)
Ночное САД, мм рт. ст.	110 (99–136,2)	119 (99–148)	127 (109,6–158)	128 (110,5–164)
Ночное ДАД, мм рт. ст.	67 (56–82,7)	73,3 (58–83)	76 (63,9–96)	81 (64–92)

Примечание: ОАС — обструктивное апное во сне; ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ
С АКРОМЕГАЛИЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ
И БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ**

Параметры	Пациенты без НДС	Пациенты с ОАС средне-тяжелой степени	p (тест Манна-Уитни)
Количество пациентов	12	23	—
Возраст, годы	39 (27–72)	54 (34–76)	0,01
Пол, м/ж	2/10	8/15	0,4
ИМТ, кг/м ²	28,3 (19,9–34)	30 (24,5–44,3)	0,01
Длительность заболевания, годы	3,5 (2–4)	6 (3–16)	0,0002
ГР, нг/мл	26,3 (2,2–166,5)	8,9 (2,8–151)	0,36
ИФР-1, мкг/л	511,6 (279,9–704,6)	668,1 (337,7–1561)	0,03
ИАГ, эпизодов/час	2 (0,3–4,4)	38 (15–92)	< 0,0001

Примечание: НДС — нарушения дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; ИМТ — индекс массы тела; ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Результаты

1. Клиническая характеристика больных акромегалией

Клиническая характеристика пациентов с акромегалией представлена в таблице 1.

2. Распространенность и структура нарушений дыхания во сне у больных акромегалией

Из 48 пациентов НДС были обнаружены у 36 (75%). Во всех случаях было выявлено ОАС. В тринадцати (36%) случаях ОАС было легкой степени тяжести, в 11 (31%) — средней и в двенадцати (33%) — тяжелой степени. Описательная характеристика пациентов в зависимости от тяжести ОАС представлена в таблице 2.

3. Сравнительный анализ данных клинико-инструментального обследования у больных акромегалией без нарушений дыхания во сне и с обструктивным апноэ во сне средне-тяжелой степени

Для проведения сравнительного анализа пациенты с ОАС средней и тяжелой степени были объединены в одну группу. Между группами больных без НДС и пациентов с ОАС средне-тяжелой степени выявлены значимые различия по ИМТ ($p < 0,01$), возрасту ($p = 0,01$), длительности заболевания ($p = 0,003$) и уровню ИФР-1 ($p = 0,04$). Группы не отличались по полу ($p = 0,4$), уровню ГР ($p = 0,6$) (табл. 3).

При сравнении офисного АД между группами не было выявлено отличий по уровню офисного систолического АД ($p = 0,11$). Офисное диастолическое АД было существенно выше у пациентов с ОАС средне-тяжелой степени ($p < 0,03$). По данным СМАД показатели суточного, дневного и ночного АД были значимо выше у больных акромегалией с ОАС средне-тяжелой степени (табл. 4).

4. Частота выявления артериальной гипертензии в группах пациентов без нарушения дыхания во сне и с обструктивным апноэ во время сна средне-тяжелой степени

Мы сравнили доли пациентов с показателями офисного, суточного, дневного и ночного АД, соответствующими АГ, в группах больных без ОАС и с ОАС средне-тяжелой степени (табл. 5). Количество пациентов с повышенными показателями офисного ($\chi^2 = 3,85, p < 0,05$), суточного ($\chi^2 = 4,8, p = 0,03$) и ночного АД ($\chi^2 = 5,23, p < 0,03$) по данным СМАД было значимо выше среди больных ОАС средне-тяжелой степени. Частота выявления повышенного АД только в дневное время была сопоставима в обеих группах ($\chi^2 = 3,55, p = 0,06$). Также не было различий долей пациентов с отсутствием достаточного снижения АД в ночное время (non-dipper) среди больных без НДС и с ОАС средне-тяжелой степени ($\chi^2 = 3,31, p = 0,07$). Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты до госпитализации, не различалось в обеих группах ($\chi^2 = 0,08, p = 0,77$) так же, как и число больных, получавших антигипертензивные препараты при выписке ($\chi^2 = 0,71, p = 0,4$).

Обсуждение

Целью настоящего исследования было оценить показатели АД и встречаемость АГ у больных акромегалией без предшествующего лечения в зависимости от наличия ОАС средне-тяжелой степени. Среди обследованных пациентов НДС были выявлены в 75% случаях, нарушения носили обструктивный характер. У большинства пациентов, а именно у 64%, НДС были средне-тяжелой

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ И БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Параметры	Пациенты без НДС	Пациенты с ОАС средне-тяжелой степени	p (тест Манна-Уитни)
Офисное САД, мм рт. ст.	130 (110–170)	140 (110–180)	0,11
Офисное ДАД, мм рт. ст.	80 (70–90)	90 (70–100)	< 0,03
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	120,3 (114–138,7)	136,5 (113,7–169)	0,02
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	75 (64–87,9)	85,2 (74–100,2)	< 0,01
Дневное САД, мм рт. ст.	125 (118–144)	138,7 (114,5–173)	< 0,04
Дневное ДАД, мм рт. ст.	79 (72–89,5)	87 (76,2–105,6)	< 0,03
Ночное САД, мм рт. ст.	110 (99–136,2)	128 (109,6–164)	< 0,01
Ночное ДАД, мм рт. ст.	67 (56–82,7)	76,2 (63,9–96)	< 0,01

Примечание: НДС — нарушение дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Параметры	Количество пациентов без НДС	Количество пациентов с ОАС средне-тяжелой степени	χ^2	p
Офисная АГ, есть/нет	4/8	17/6	3,85	< 0,05
Среднесуточная АГ, есть/нет	2/9	11/5	4,8	0,03
Дневная АГ, есть/нет	2/9	10/6	3,55	0,06
Ночная АГ, есть/нет	3/8	12/3	5,23	< 0,03
Суточный профиль АД non-dipper, да/нет	5/6	13/2	3,31	0,07
Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты до госпитализации, да/нет	4/8	8/15	0,08	0,77
Количество пациентов, получавших антигипертензивные препараты при выписке, да/нет	7/5	18/5	0,71	0,4

Примечание: НДС — нарушение дыхания во сне; ОАС — обструктивное апноэ во время сна; АГ — артериальная гипертензия.

степени. Эти данные совпадают с результатами других исследователей [21–24].

В нашей работе показатели офисного диастолического АД, показатели АД по данным СМАД и частота выявления АГ по данным офисного измерения АД и СМАД (за исключением дневной АГ) были существенно выше среди пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с больными без ОАС. Данные других исследователей, полученные при оценке распространенности АГ у больных акромегалией в зависимости от наличия НДС, противоречивы. Так, по данным Vannucci L. и соавторов, распространенность АГ была значительно выше у больных акромегалией с САС [22]; согласно результатам, полученным Flavia R. B. van Haute и соавторами, ИАГ был выше у пациентов с АГ [23]. Однако в работе Davi V.M. и соавторов наличие АГ не коррелировало с ОАС и ИАГ [21]. В исследуемые группы все три автора включали пациентов как с активной (после лечения или без предшествующей терапии), так и с неактивной акромегалией [21–23].

Особенностью нашей выборки было то, что в нее входили больные, не получавшие специфического лечения. Этим исключалось влияние последнего на результаты оценки АД и полисомнографии.

В исследовании Sze L. и соавторов также были включены пациенты, ранее не получавшие терапию [24]. Доли пациентов с АГ в группах с САС и без него не различались. Также эти группы не различались по показателям систолического и диастолического АД. Следует отметить, что группа пациентов с САС была малочисленной и включала всего 6 пациентов [24]. Авторы сравнивали пациентов без НДС со всеми пациентами с САС независимо от тяжести НДС. Включение в группу сравнения

пациентов с НДС легкой степени, а также пациента с центральным апноэ могло оказать влияние на полученные результаты [24].

В нашей работе группы сравнения были представлены пациентами без НДС и с обструктивными НДС средне-тяжелой степени. Мы включили в группу пациентов с ОАС только больных с нарушениями средне-тяжелой степени, так как по данным обследования общей популяции именно для обструктивных НДС средне-тяжелой степени была продемонстрирована независимая ассоциация между НДС и АГ [18].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи ОАС и АГ при акромегалии. Патогенетические механизмы, приводящие к повышению АД при ОАС, многообразны. К основным острым физиологическим последствиям ОАС относят перемежающуюся гипоксию, ассоциированную с эпизодами реоксигенации, изменение внутривенного давления и эпизоды пробуждений. Они приводят к гиперактивации симпатической нервной системы, стимуляции системного воспаления, увеличению оксидативного стресса, формированию эндотелиальной дисфункции. В результате этих событий происходит повышение тонуса артерий и увеличение жесткости артериальной стенки и, как результат, возрастает риск системной АГ [31].

Известно, что для АГ, ассоциированной с обструктивными НДС в общей популяции, характерно отсутствие достаточного снижения АД в ночное время [32]. С учетом этого мы провели сравнение долей пациентов с отсутствием достаточного снижения АД (суточный профиль non-dipper) в группах без НДС и с ОАС средне-тяжелой степени. Оказалось, что эти группы не отличались по долям лиц с су-

точным профилем non-dipper. Это свидетельствует о вероятном наличии дополнительных механизмов, влияющих на динамику АД в ночное время при акромегалии, которые требуют уточнения.

К факторам, ограничивающим объективность результатов нашего исследования, можно отнести то, что при наличии показаний во время обследования пациенты продолжали получать антигипертензивную терапию. Вместе с тем доли пациентов, получавших антигипертензивные препараты, на момент обследования не отличались в обеих группах, а назначение терапии во всех группах осуществляли согласно общепринятым рекомендациям [17]. Это позволило считать вклад данного фактора в результаты исследования небольшим. Безусловно, для получения более объективных данных необходимо обследование пациентов на фоне отмены антигипертензивной терапии, что может стать предметом дальнейших исследований.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую распространенность ОАС среди больных акромегалией, не получавших лечение. Уровень АД и распространенность АГ по данным офисного измерения АД и по данным СМАД (за исключением дневного АД) оказались выше в группе пациентов с ОАС средне-тяжелой степени по сравнению с группой без ОАС. Это свидетельствует в пользу участия ОАС средне-тяжелой степени в патогенезе АГ при акромегалии. Таким образом, для всех пациентов с впервые выявленной акромегалией целесообразно проведение полной полисомнографии для выявления лиц с более высоким риском развития АГ. Вместе с тем наличие пациентов с АГ в группе без ОАС, а также отсутствие отличий в динамике ночного АД между больными без НДС и с ОАС подтверждают представление о многофакторном патогенезе АГ при акромегалии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование исследования / Financial disclosure

Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219. / The study was supported by the Russian Humanitarian Scientific Foundation, № 14-06-00219.

Список литературы / References

- Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-249.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):101-122.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DG, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1994;41(1):95-102.
- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg*. 1998;89(3):353-358.
- Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol*. 2005;63(4):470-476.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-674.
- Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(5):233-240.
- Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: Clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol*. 1998;48(2):149-152.
- Ohtsuka H, Komiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J*. 1995;42(6):781-787.
- Pickering TG. The role of ambulatory monitoring in reducing the errors associated with blood pressure measurement. *Herz*. 1989;14(4):214-220.
- Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G et al. GH and IGF-1 excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol*. 2008;69(4):613-620.
- Hansen TK, Moller J, Thomsen K, Frandsen E, Dall R, Jørgensen JO et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):E1326-1332.
- Moller J, Jørgensen JO, Marqvorsen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of rennin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol*. 2000;52(2):181-186.
- Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE et al. Acromegalic patients show presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension*. 2004;43(3):561-565.
- Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2458-2467.
- Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M, Ochi H, Ohtani I, Fujiyama K et al. Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Int Med*. 1993;234(1):61-63.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2289-2295.

19. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001;2(6):315–319.
20. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991;115(7):527–532.
21. Davi VM, Carbonare DL, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V et al. Sleep apnea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533–540.
22. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G et al. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):237–242.
23. Flavia RB van Haute, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):459–465.
24. Sze L, Schmid C, Block KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(3):321–329.
25. Цой У. А., Сви́ряев Ю. В., Коростовцева Л. С., Семенов А. П., Ваулина Д. А., Непран В. И. и др. Клинические особенности синдрома нарушения дыхания во сне у больных акромегалией. *Тер Арх*. 2015;87(4):47–52. [Tsoy UA, Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Semenov AP, Vaulina DA, Nepran VI et al. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly. *Ter Arkh*. 2015;87(4):47–52. In Russian].
26. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136–143.
27. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1712–18.
28. Colao A, Feron D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–152.
29. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597–619.
30. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnoea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43–52.
31. Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Upsala J Med Sci*. 2012;117(4):370–382.
32. Bague JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521–527.

Информация об авторах:

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сви́ряев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович — заведующий кардиологическим отделением № 2, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ваулина Дарья Андреевна — клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кравченко Светлана Олеговна — клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринёва Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Sleep Medicine Group, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Sleep Medicine Medicine Group, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Andrey P. Semenov, MD, Head, Cardiology Department № 2, Junior Researcher, Scientific Laboratory of Hypertension Pathogenesis and Treatment, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Darya A. Vaulina, MD, Resident, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Svetlana O. Kravchenko, MD, Resident, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Hypertension, Vice-Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.