ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-008.331.1:616.71-007.152

Особенности гормонального статуса и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с артериальной гипертензией

Ю. Ш. Халимов, С. В. Гайдук, В. С. Никифоров,
Ю. Б. Говердовский, Н. А. Егорова
Федеральное государственное образовательное учрежде-
ние высшего профессионального образования «Военно-
медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства
обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Халимов Юрий Шавкатович,
ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: yushkha@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
29.12.16 и принята к печати 24.05.17.*

Резюме

Целью настоящего исследования было оценить состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых звеньев гормональной регуляции у больных акромегалией с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 66 пациентов с акромегалией. Проведена оценка взаимосвязей между гормональными и сердечно-сосудистыми показателями у больных акромегалией с АГ. **Результаты.** Показано, что основными сердечно-сосудистыми нарушениями у больных акромегалией с АГ являются развитие концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация левого предсердия (ЛП), а также нарушение суточной динамики артериального давления (АД), преимущественно в ночное время. **Выводы.** Повышенный уровень секреции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови, длительность акромегалии и функциональная активность гипофиз-адреналовой системы ассоциированы с нарушениями суточной variability АД, ухудшением систолической функции продольных волокон миокарда ЛЖ, снижением скорости активного расслабления ЛП, а также гипертрофией миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальное давление, акромегалия, артериальная гипертензия, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста-1, ремоделирование миокарда, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Никифоров В. С., Говердовский Ю. Б., Егорова Н. А. Особенности гормонального статуса и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-266-274

Hormonal status, structural and functional characteristics of the myocardium in patients with acromegaly and arterial hypertension

Yu. S. Khalimov, S. V. Gaidouk, V. S. Nikiforov, Yu. B. Goverdovsky, N. A. Egorova,
Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Yury S. Khalimov,
Military Medical Academy named
after S. M. Kirov,
6 Akademician Lebedev street,
St Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: yushkha@gmail.com

*Received 29 December 2016;
accepted 24 May 2017.*

Abstract

Objective. To assess the features of the cardiovascular system and hormonal regulation of acromegaly in patients with arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** The study involved 66 patients with acromegaly. We assessed the interrelations between hormonal and cardiovascular parameters in acromegaly and HTN. **Results.** The main cardiovascular disorders in patients with acromegaly and HTN include concentric hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction, dilatation of the left atrium, and abnormal daily blood pressure (BP) profile. **Conclusions.** The increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor 1, duration of acromegaly and functional activity of a pituitary-adrenal axis are associated with the abnormal daily BP variability, contractile dysfunction of the longitudinal fibers of the left ventricular myocardium, reduced velocity of active relaxation of the left atrium, and left ventricular hypertrophy.

Key words: blood pressure, arterial hypertension, acromegaly, somatotropin, insulin-like growth factor-1, myocardial remodeling, diastolic dysfunction

For citation: Khalimov YuS, Gaidouk SV, Nikiforov VS, Goverdovsky YuB, Egorova NA. Hormonal status, structural and functional characteristics of the myocardium in patients with acromegaly and arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-266-274

Введение

Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание, являющееся результатом повышенной секреции соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и, как следствие, повышением концентрации циркулирующего инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), что в свою очередь проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем, периферических эндокринных желез,

обмена веществ. Заболеваемость акромегалией составляет 2–3 случая в год, а распространенность — 50–70 случаев на 1 миллион населения. Однако точные показатели распространенности данного заболевания трудно указать в связи с тем, что период времени от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза варьирует от 5 до 15 лет. При отсутствии своевременного и адекватного лечения акромегалия приводит к уменьшению продолжительности жизни, а смертность больных с хронической гиперсекрецией гормона роста в 4–10 раз выше, чем практически здоровых лиц [1, 2].

Кардиальные осложнения являются основными причинами инвалидизации пациентов с акромегалией и занимают ведущее место в структуре летальных исходов данного контингента больных [3, 4]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных прогностически неблагоприятных факторов для жизни больных акромегалией и является в 25–50% случаев [5], при этом генез АГ у лиц с гиперсекрецией СТГ во многом остается неясным. Определенная роль в ее патогенезе отводится активации симпатoadrenalовой системы, происходящей под влиянием гормона роста и повышенного уровня инсулина.

Несмотря на ряд исследований, посвященных изучению АГ у больных акромегалией, до настоящего времени мало изученным остается вопрос о патогенетическом значении изменений суточной variability артериального давления (АД) и гормональных показателей в формировании характерных кардиальных нарушений у данной категории больных.

Целью настоящего исследования было оценить состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых звеньев гормональной регуляции у больных акромегалией с АГ.

Материалы и методы

Проведено обследование 66 больных (23 мужчины и 43 женщины) с акромегалией в возрасте $52,6 \pm 1,7$ года. Диагноз акромегалии устанавливался на основании клинической симптоматики, лабораторной диагностики (повышенный фоновый уровень СТГ в крови и отсутствие его снижения ниже 1 нг/мл в ходе пробы с глюкозой, повышение содержания в крови ИФР-1), данных магнитно-резонансной томографии головного мозга [6, 7]. Под полной ремиссией понимался базальный СТГ менее 2,5 нг/мл, минимальный уровень СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) < 1 нг/мл, нормальный уровень ИФР-1; под неполной — минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл, нормальный уровень ИФР-1. Стадия акромегалии определялась согласно критериям, принятым на Международной консенсусной конференции в 1999 году [8]. Под длительностью заболевания понималась предположительная продолжительность акромегалии в активной стадии, основанная на жалобах, данных анамнеза (проведена оценка выписных справок, медицинских книжек, историй болезни), фотографиях пациентов. Продолжительность акромегалии в активной стадии в среднем составила $10,7 \pm 1,0$ год.

Обследованные пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от активности акромегалии и наличия АГ: 1-ю группу составили 15 больных акромегалией в фазе ремиссии без АГ (1-я группа сравнения), 2-ю — 8 пациентов с акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД (2-я группа сравнения), 3-ю группу — 18 больных акромегалией в фазе ремиссии с АГ, 4-ю группу — 23 пациента с акромегалией в активной фазе и АГ. В контрольную группу было включено 15 здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по возрасту, полу, индексу массы тела. АГ верифицировалась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008). Обследование проводилось до назначения или на фоне отмены антигипертензивных препаратов. Пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики, бета-блокаторы. До начала исследования с целью стандартизации всем пациентам, получавшим антигипертензивную терапию, лечение было отменено на 3 недели. Вместе с тем в случае повышения АД в течение указанного периода пациенты принимали препараты для купирования повышения АД.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее оценку клинических данных и факторов сердечно-сосудистого риска, гормональное исследование методом радиоиммунологического анализа (определение базального СТГ, а также в ходе орального глюкозотолерантного теста у пациентов без сахарного диабета, однократное определение в сыворотке крови уровня ИФР-1, кортизола, адренокортикотропного гормона, свободного тироксина), определение гликемии натощак или в ходе орального глюкозотолерантного теста (у пациентов без сахарного диабета), а также проведение ряда инструментальных исследований (электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), доплероэхокардиография по стандартным методикам с применением тканевого доплера, велоэргометрия, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области).

Определение в крови гормонов у обследованных лиц проводилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартизованных реагентов на коммерческих наборах RIA-Immunotech фирмы Beckman Coulter Company (Чехия). Все исследования систематически контролировались на точность и воспроизводимость при помощи многокомпонентных сывороток фирмы DRG (США) и фирмы CIS (Франция–Бельгия–Италия). Эхокардиография выполнялась с помощью ультразвукового аппарата

Acuson Sequoia 512 (Acuson–Siemens, США). Циркадианный профиль АД у обследованных лиц **изучали** при помощи системы «Кардиотехника-4000 АД» (ОАО «ИНКАРТ», Россия).

Статистическая обработка показателей проводилась на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica-7.0 с определением средних значений, стандартной ошибки, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Значимость различий показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми, если вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05. Из методов многомерного статистического анализа использовались корреляционный, регрессионный, дисперсионный и кластерный виды анализа. Работа получила экспертное заключение Комитета по этике при ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России (в том числе использование информированных согласий для проведения исследования).

Результаты

В ходе обследования установлено, что у больных акромегалией соматическая патология была представлена ожирением, АГ, нарушением углеводного обмена (табл. 1).

При исследовании гормонального профиля показано, что у больных акромегалией в фазе ремиссии, по сравнению со здоровыми людьми, базальные сывороточные уровни СТГ ($p < 0,001$) оказались выше в 6 раз, ИФР-1 ($p < 0,01$) — в 1,5 раза, пролактин — в 1,5 раза (табл. 2). Также выявлено, что содержание в крови кортизола было в 2 раза ниже, чем у лиц контрольной группы, адренкортикотропного гормона (АКТГ) было ниже на 22%, в свободного Т-4 — в 1,5 раза. Содержание в крови других гормонов не отличалось от показателей в контрольной группе. Значимых отличий исследуемых гормональ-

ных показателей у пациентов с АГ и больных акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД также не отмечено.

По данным СМАД вне зависимости от активности заболевания у больных акромегалией с АГ отмечено повышение среднесуточных, дневных, ночных параметров систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и суточной вариабельности АД по сравнению с контрольной группой (табл. 3), а также среднесуточных, дневных значений САД и ДАД, ночных показателей САД по сравнению с группами сравнения. При этом у пациентов в активной фазе заболевания, по сравнению с больными в фазе ремиссии акромегалии, оказались существенно выше показатели, характеризующие вариабельность показателей АД в ночные часы ($p < 0,01$). У пациентов в активной фазе акромегалии отмечено повышение вариабельности АД в ночные часы. Также установлено, что для больных акромегалией с АГ были характерны нарушения вариабельности среднесуточных и дневных, а у пациентов в активной фазе — и ночных показателей САД и ДАД.

Нарушения суточного профиля АД были представлены: недостаточной степенью ночного снижения АД у 17 пациентов (42%), повышенной степенью ночного снижения АД — у 3 (7%) и устойчивым повышением ночного АД — у 16 (39%) пациентов. Наличие изменений суточного профиля АД у больных акромегалией выявлено как в активной фазе акромегалии, так и в ремиссии, что может объясняться относительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1 в группе пациентов с ремиссией заболевания, уровни которых хоть и достигали целевых значений, но оставались более высокими, чем у здоровых людей [9, 10]. У больных в активной фазе акромегалии с АГ отмечена взаимосвязь между уровнем адренкортикотропного гормона и показателями вариабельности суточного САД ($r = 0,6$; $p < 0,01$) по результатам выполненного СМАД.

Таблица 1

ЧАСТОТА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Патология	Абс. (%)
Артериальная гипертензия (симптоматическая)	41 (62)
1-я степень	9 (22)
2-я степень	21 (51)
3-я степень	11 (27)
Длительность артериальной гипертензии, годы	8,26 ± 1,56
Сахарный диабет (симптоматический)	14 (21)
Нарушенная толерантность к глюкозе	11 (17)
Ожирение	18 (27)
I степень	15 (83)
II степень	3 (7)

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Показатель	Контроль		Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ	
	1	2	3	4	5	5
СТГ, мЕд/л	0,43 ± 0,09	6,2 ± 2,5***	63,6 ± 15,5***	7 ± 1,2***	49,5 ± 11***	
ИФР-1, нг/мл	249,58 ± 22,1	376,5 ± 11,9**	972,3 ± 85***	333,6 ± 58,9**	860 ± 59***	
ТТГ, мЕд/л	1,56 ± 0,2	2,4 ± 0,9**	1,33 ± 0,2	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,2	
FT4, пмоль/л	17,7 ± 0,55	10,4 ± 2,6*	17,5 ± 0,8	16,2 ± 1,1#	17,9 ± 1,2	
АКТГ, пг/мл	10,1 ± 1,15	8,6 ± 1,4	9,7 ± 1,2	9,3 ± 1,6	16,5 ± 2,7*#	
ИРИ, мЕд/л	7,78 ± 0,9	9,6 ± 1,9	13,6 ± 1,6**	7,8 ± 0,9	10,4 ± 0,8*	
ИРИ ₁₂₀ , мЕд/л	28,1 ± 6,0	14,9 ± 4,2*	39,6 ± 13,1	11,3 ± 3,1*	21,8 ± 4,8	
Кортизол, нмоль/л	368,02 ± 31,8	180,3 ± 46,5*	335,5 ± 29,3	245,8 ± 35*	348,6 ± 46,8	
Пролактин, нг/мл	4,89 ± 0,49*	6,9 ± 3,4*	7,2 ± 1,8*	6,24 ± 2,3*	8,2 ± 2,1*	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СТГ — соматотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ТТГ — тиреотропный гормон; АКТГ — адренокортико-тропный гормон; ИРИ — иммунореактивный инсулин; * — различия между гормональными показателями у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группам сравнения (# — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$).

При изучении структурно-геометрических особенностей сердца по данным эхокардиографического обследования у больных акромегалией выявлено статистически значимое увеличение толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (ТМЖП), а также повышение массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) по сравнению со здоровыми людьми (табл. 3).

У больных акромегалией с АГ отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем АД ($p < 0,05$). Значения индекса относительной толщины стенки ЛЖ у всех категорий больных составили в среднем более 0,44 единиц, что свидетельствовало о формировании преимущественно концентрического типа гипертрофии ЛЖ. Наиболее часто у больных акромегалией выявлялся концентрический тип геометрической адаптации ЛЖ как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания, реже отмечался эксцентрический тип ремоделирования миокарда ЛЖ.

Основные морфофункциональные показатели у больных акромегалией с АГ по сравнению с группой пациентов без АГ существенно не различались, за исключением размеров ЛП ($p < 0,01$) и конечного диастолического размера ЛЖ ($p < 0,05$), которые оказались увеличенными у пациентов в активной фазе заболевания. Также отмечены более высокие значения ТЗСЛЖ и ТМЖП у пациентов с акромегалией в фазе ремиссии и АГ ($p < 0,05$).

Гипертрофия ЛЖ отмечалась у 80% пациентов с АГ и у 51% у лиц с нормальным уровнем АД. Величины фракции выброса ЛЖ в обследованных группах больных акромегалией и группах сравнения существенно не различались. У больных акромегалией в активной фазе с нормальным уровнем АД и пациентов с АГ выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с показателями в контрольной группе в виде уменьшения соотношения скоростей пиков трансмитрального кровотока E/A ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) на фоне отсутствия значимых изменений времени изоволюметрического расслабления. Выявлены взаимосвязи между показателями фракции выброса и уровнями ИФР-1 ($r = -0,5$; $p < 0,05$), а также между величинами Ve и уровнями СТГ_{60,120} ($r = 0,8$; $p < 0,05$ и $r = 0,7$; $p < 0,05$ соответственно). Значения времени изоволюметрического расслабления положительно коррелировали с уровнями СТГ₀ ($r = 0,6$; $p < 0,05$), СТГ₆₀ ($r = 0,7$; $p < 0,01$), СТГ₁₂₀ ($r = 0,8$; $p < 0,01$), а также с ИФР-1 ($r = 0,8$; $p < 0,01$). У больных в активной фазе акромегалии с АГ отмечена положительная корреляция между ночными показате-

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Показатель	Контроль	Больные акромегалией без АГ		Больные акромегалией с АГ	
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза
Среднесуточные показатели					
САД, мм рт. ст.	116 ± 3,3	118,5 ± 4,7	121,3 ± 1,9*	145,3 ± 5,5*####	149,6 ± 2,6*####
ДАД, мм рт. ст.	70,4 ± 2,4	75,9 ± 3,0*	77 ± 1,7*	89,3 ± 4,6*###	94,6 ± 2,01*####
ВСАД, мм рт. ст.	10,9 ± 0,9	11,9 ± 1,2	13,7 ± 1,3*	15,4 ± 0,9*	15,7 ± 1,2*
ВДАД, мм рт. ст.	8,62 ± 0,84	10,3 ± 1,7*	12,7 ± 1,3*	14,9 ± 1,7**	13,6 ± 1,2**
Дневные показатели					
САД, мм рт. ст.	119 ± 3,6	119,4 ± 4,0	123,5 ± 1,9*	148,0 ± 4,7** ###	152,8 ± 2,9*** ###
ДАД, мм рт. ст.	72,8 ± 3,7	76,3 ± 2,0	79,3 ± 1,7*	96,3 ± 3,8** ###	96,2 ± 2,4** ###
ВСАД, мм рт. ст.	11,8 ± 0,97	10,2 ± 0,8	11,4 ± 1,7	9,6 ± 2,2*	12,0 ± 1,7
ВДАД, мм рт. ст.	9,2 ± 0,7	8,8 ± 1,4	10,4 ± 1,6*	8,8 ± 1,9	10,2 ± 1,4*
Ночные показатели					
САД, мм рт. ст.	102 ± 3,2	115,8 ± 8,9*	113,9 ± 2,6*	139,8 ± 7,4*###	139,5 ± 3,7*####
ДАД, мм рт. ст.	62,3 ± 2,1	74,6 ± 7,8*	69,9 ± 2,4*	81,3 ± 5,7**	87,5 ± 2,6*####
ВСАД, мм рт. ст.	9,31 ± 0,9	12,0 ± 0,8*	8,8 ± 1,2	10,7 ± 1,9*	14,6 ± 1,6*###
ВДАД, мм рт. ст.	8,08 ± 0,7	9,9 ± 0,7*	9,1 ± 1,1*	10,2 ± 1,6*	14,2 ± 1,2*###

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ВСАД — вариабельность систолического артериального давления; ВДАД — вариабельность диастолического артериального давления; * — различия между показателями суточного мониторинга артериального давления у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группам сравнения (# — $< 0,05$; ## — $< 0,01$; ### — $< 0,001$).

Таблица 4

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Показатель	Контроль	Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ	
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза
	1	2	3	4	5
Размер ЛП, мм	33,4 ± 1,4	39,9 ± 1,8*	36,7 ± 2,5	41,5 ± 2,5**	44,9 ± 1,4*###
ТЗСЛЖ, см	0,97 ± 0,01	1,12 ± 0,09**	1,17 ± 0,04	1,34 ± 0,06*###	1,28 ± 0,05**
ТМЖП, см	0,95 ± 0,01	1,17 ± 0,07*	1,2 ± 0,03	1,4 ± 0,06*###	1,3 ± 0,04**
КДР ЛЖ, см	4,75 ± 0,07	4,79 ± 0,1	4,96 ± 0,14	5,22 ± 0,27**	5,42 ± 0,13*###
КСР ЛЖ, мм	32,6 ± 0,8	28,9 ± 2,0	33,0 ± 1,7	33,5 ± 1,9	33,8 ± 1,4
ММЛЖ, г	184,3 ± 7,45	245,8 ± 30,85	274,3 ± 18,8*	373,7 ± 37,2*###	364,6 ± 31,6*###
ИММЛЖ, г/м ²	104,2 ± 6,7	123,5 ± 17,7	139,8 ± 8,6*	156,3 ± 17,5**	161,3 ± 9,9**
ОТС, ед.	0,403 ± 0,05	0,478 ± 0,03*	0,482 ± 0,02*	0,53 ± 0,03**	0,479 ± 0,02*
ФВ ЛЖ, %	63,7 ± 1,2	68,2 ± 4,7	62,2 ± 2,3	65,4 ± 2,3	66,8 ± 1,6
Е, м/с	0,79 ± 0,1	0,72 ± 0,1*	0,74 ± 0,03	0,85 ± 0,1*	0,79 ± 0,04
А, м/с	0,52 ± 0,03	0,77 ± 0,2**	0,74 ± 0,04**	0,73 ± 0,1**	0,61 ± 0,04*
Е/А, отн. ед.	1,52 ± 0,1	0,99 ± 0,1**	1,07 ± 0,1**	1,29 ± 0,3*	1,38 ± 0,1*
ВИВР, мс	74 ± 1,2	74,5 ± 6,5	78,8 ± 7,2	78,1 ± 6,7	74,5 ± 5,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР — время изоволюметрического расслабления миокарда; * — различия между показателями у больных акромегалией и здоровых лиц (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); # — значимость различий показателей в группах по отношению к группе сравнения (# — $< 0,05$; ## — $< 0,01$; ### — $< 0,001$).

СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИИ ПРОДОЛЬНЫХ ВОЛОКОН МИОКАРДА ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Контроль	Акромегалия без АГ		Акромегалия с АГ		p		
		Ремиссия	Активная фаза	Ремиссия	Активная фаза	1-2, 1-4	2-3	4-5
	1	2	3	4	5			
S _м ЛЖ, см/с	6,9 ± 0,2	4,2 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,6 ± 0,1	< 0,01	< 0,05	< 0,05
E _м ЛЖ, см/с	9,7 ± 0,5	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2	< 0,01	> 0,05	> 0,05
A _м ЛЖ, см/с	6,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2	2,8 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2	< 0,01	> 0,05	> 0,05
A _м ЛП, см/с	6,7 ± 0,2	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,3 ± 0,1	< 0,01	< 0,01	< 0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; S_м ЛЖ — систолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка; E_м ЛЖ — раннедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка; A_м ЛЖ — позднедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого желудочка, A_м ЛП — позднедиастолическая скорость движения продольных волокон миокарда левого предсердия.

телями САД и величиной относительной толщины стенки ЛЖ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), ночными значениями ДАД и ТЗСЛЖ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), а также ТМЖП ($r = 0,6$; $p < 0,05$). Показатели скорости потока раннего диастолического наполнения ($r = 0,38$; $p < 0,05$) и коэффициента Ve/Va ($r = 0,39$; $p < 0,05$) положительно коррелировали с длительностью акромегалии. В группе больных в активной фазе акромегалии с нормальным уровнем АД величина скорости активного наполнения ЛЖ отрицательно коррелировала с длительностью акромегалии ($r = -0,89$; $p < 0,05$) и, напротив, имела положительную взаимосвязь с коэффициентом Ve/Va ($r = 0,96$; $p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие АГ у больных акромегалией сопровождается развитием умеренно выраженной концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ сердца и начальных нарушений диастолической функции миокарда.

При оценке структурных и функциональных изменений миокарда методом тканевой доплерографии (ТД) установлено, что у всех больных акромегалией по сравнению с контрольной группой отмечено снижение скоростей движения продольных волокон миокарда ЛЖ в систолу и диастолу ($p < 0,01$), а также позднедиастолической скорости движения миокарда ЛП ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о нарушении как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у данной категории обследуемых (табл. 4, 5).

В период ремиссии акромегалии значимых различий показателей ТД между группами больных акромегалией с наличием АГ и без нее получено не было. В то же время при наличии активной фазы отмечалось ухудшение систолических и диастолических показателей. Так, у пациентов без АГ

и у больных акромегалией с АГ в активной фазе отмечалось снижение систолической скорости движения ЛЖ и позднедиастолической скорости движения ЛП.

В результате корреляционного анализа показателей ТД с другими исследуемыми параметрами выявлена взаимосвязь величины скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ трансмитрального кровотока с тканевой скоростью раннедиастолического движения ЛЖ ($r = -0,8$; $p < 0,01$), указывающая на информативность оценки диастолической функции ЛЖ с помощью ТД у данной категории больных.

Важной представляется выявленная взаимосвязь позднедиастолической скорости движения ЛП с уровнем СТГ в крови ($r = -0,7$; $p < 0,01$), которая подтверждает влияние гормональной активности у больных акромегалией на развитие дисфункции миокарда.

Обсуждение

Известно, что для больных акромегалией характерно изменение суточного профиля АД с недостаточным снижением показателей АД в ночные часы [11].

Полученные данные свидетельствуют о том, что для больных акромегалией с АГ характерны нарушения вариабельности среднесуточных и дневных показателей САД и ДАД, а у пациентов в активной фазе — и ночных показателей как САД, так и ДАД. К основным причинам нарушений суточной динамики и вариабельности параметров АД при акромегалии относят нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы в различные периоды суток, неадекватный гемодинамический

ответ на ортостатическую нагрузку в дневные часы, а также возрастание объема циркулирующей плазмы и нарушение функции гломерулярного аппарата в ночные часы [12, 13].

Изменения суточного профиля АД у больных акромегалией отмечены как в активной фазе, так и в ремиссии. У пациентов с акромегалией и АГ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, сопровождающаяся нарушением диастолической функции при сохранении систолической функции. При этом начальные признаки кардиодилатации в виде увеличения размеров ЛП и возрастания конечного диастолического размера ЛЖ указывали на более выраженные дистрофические изменения сердечной мышцы у лиц в активной фазе акромегалии.

Установленное у пациентов с акромегалией изменение геометрии ЛЖ в виде концентрической гипертрофии в значительной степени определялось такими факторами, как выраженность АГ, повышение секреции СТГ и уровня ИФР-1, о чем свидетельствуют результаты корреляционного и регрессионного анализов.

Тот факт, что не все показатели, полученные методом ТД, характеризующие «жесткость» миокарда, коррелировали с показателями соматотропной активности, вероятно, объясняется вариабельностью уровня СТГ у одного и того же больного, а также неспецифичным характером диастолической дисфункции, нарушения которой могут наблюдаться при разнообразных заболеваниях сердца и других соматических заболеваниях. Кроме того, по мнению некоторых авторов, распространенная, доступная и воспроизводимая методика импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока не в полной мере характеризует диастолические свойства миокарда [14]. Тем не менее использование метода ТД для оценки скоростей движения продольных волокон миокарда ЛЖ в систолу и диастолу, а также позднедиастолической скорости движения миокарда ЛП позволяет выявить ранние признаки нарушения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ у данной категории обследуемых.

Выявленные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы и показателями гормональной регуляции у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания и сопутствующего гипертензионного синдрома позволяют заключить, что АГ и повышенная активность гипофиза у больных акромегалией являются факторами, которые способствуют дополнительному ухудшению показателей сердечно-сосудистой системы, развитию умеренно выраженной концентрической гипертро-

фии миокарда ЛЖ и начальных нарушений диастолической функции ЛЖ.

Выводы

1. Основными сердечно-сосудистыми расстройствами у больных акромегалией с АГ являются развитие концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, дилатация ЛП, а также нарушение суточной динамики АД, преимущественно в ночное время.

2. На суточную вариабельность АД значимое влияние оказывают повышенный сывороточный уровень СТГ и ИФР-1, длительность акромегалии и функциональная активность гипофиз-адреналовой системы.

3. Выраженность АГ, содержание в крови СТГ и ИФР-1 оказывают значительное влияние на развитие гипертрофии миокарда ЛЖ у больных акромегалией с АГ.

4. АГ и повышенное содержание соматотропина у больных акромегалией являются факторами, приводящими к нарушению систолической функции продольных волокон миокарда ЛЖ и снижению скорости активного расслабления ЛП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание: под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с. [Endocrinology. National Guidelines. Shortened version: ed. by II Dedov, GA Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. 752 p. In Russian].
2. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(3):77–88.
3. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4054–4058.
4. Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Гурова О. Ю. Акромегалия: клиника, диагностика и лечение. *Врач.* 2004;3:20–25. [Pronin VS, Agadjanjan SE, Gurova OU. Acromegaly: clinical features, diagnosis and treatment. *Physician.* 2004;3:20–25. In Russian].
5. Giulla M, Arosio M, Barelli MV, Paliotti R, Porretti S, Valentini P et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy in acromegalic patients. *J Hypertens.* 1999;17(12 Pt 2):1965–1969.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. М.: УП Принт, 2012. 4–43 с. [Dedov II, Melnichenko GA. Acromegaly: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, management: textbook. M.: UP Print, 2012. 4–43 p. In Russian].
7. Doga M, Bonadonna S, Gola M, Nuzzo M, Giustina A. Diagnostic and therapeutic consensus on acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(5):56–60.

8. Giustina A, Barkan FF, Casanueva A, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526–529.

9. Barros L, Paiva I, Rodrigues D, Ruas L, Carrilho F, Carvalheiro M et al. The prevalence of hypertension in acromegaly. *Acta Med Port.* 1997;10(1):15–18.

10. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2001;54(2):189–195.

11. Пронин В. С., Чаплыгина Е. В., Потешкин Ю. Е. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных акромегалией. *Фарматека.* 2009;17(2):83–87. [Pronin VS, Chaplygina EV, Poteskin UE. Features of the course and treatment of hypertension in patients with acromegaly. *Farmateka.* 2009;17(2):83–87. In Russian].

12. Марова Е. И., Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Молитвослова Н. Н., Вакс В. В., Анциферов М. Б. и др. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией. *Consilium Medicum.* 2004;6(9):675–679. [Marova EI, Pronin VS, Agadzhanian SE, Molitvoslovova NN, Vaks VV et al. Medical and social problems of treating patients with acromegaly. *Consilium Medicum.* 2004;6(9):675–679. In Russian].

13. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology.* 2008;149(7):3294–3305.

14. Новиков В. И., Новикова Т. Н., Кузьмина-Крутецкая С. Р., Иронос В. Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2001;41(2):78–85. [Novikov VI, Novikova TN, Kuzmina-Krutetskaya SR, Ironosov VE. Evaluation diastolic function of the heart and its role in the development of heart failure. *Kardiologiya.* 2001;41(2):78–85. In Russian].

Информация об авторах

Халимов Юрий Шавкатович — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Гайдук Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Никифоров Виктор Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры военно-морской терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Говердовский Юрий Борисович — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Егорова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Yury S. Khalimov, MD, PhD, DSc, Chief, Department of the Field Surgery, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Sergei V. Gaidouk, MD, PhD, DSc, Deputy Chief, Department of the Field Surgery, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Victor S. Nikiforov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of the Navy Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Yurii B. Goverdovsky, MD, PhD, DSc, Senior Lecturer, Department of the Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Natalia A. Egorova, MD, PhD, Assistant, the 1st Department of Therapy (of Advanced Medical Training), Military Medical Academy named after S. M. Kirov.