

УДК 616.12-008.331.1+616.71-007.152

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЯ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ С ХАРАКТЕРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю.В. Завьялова, Н.Н. Боровков, О.В. Занозина,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Боровков Николай Николаевич – e-mail: borovkov-nn@mail.ru

Обследованы 36 пациентов с акромегалией в активной фазе, изучено влияние артериальной гипертензии и активности процесса на развитие структурно-функциональных особенностей миокарда. Больные акромегалией с артериальной гипертензией характеризуются нарушением суточного профиля артериального давления преимущественно в ночное время, наличием концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка и диастолической дисфункции ЛЖ. Выраженность изменений миокарда зависит от артериальной гипертензии и активности процесса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, акромегалия, диастолическая дисфункция.

We examined 36 patients with acromegaly in the active phase, to study the effect of hypertension and process activity on the development of structural and functional features of the myocardium. Acromegaly patients with hypertension are characterized by violation of circadian blood pressure mainly at night, the presence of concentric left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Intensity changes in the myocardium depends on hypertension and process activity.

Key words: hypertension, acromegaly, diastolic dysfunction.

Введение

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона у лиц с завершённым физиологическим ростом, проявляющееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, различных видов метаболизма, периферических эндокринных желез [1]. Смертность при акромегалии, при отсутствии адекватного лечения, в 4–10 раз выше, чем в общей популяции [2, 3]. Наиболее частой причиной летальных исходов (до 60% случаев) больных является патология сердечно-сосудистой системы [3, 4]. На сердце избыток гормона роста оказывает различные потенциально-противоположные эффекты [5]. При небольшой длительности акромегалии он способствует усилению сократимости миокарда, тогда как по мере прогрессирования акромегалии развивается акромегалоидная кардиомиопатия с сердечной недостаточностью [6]. Она предусматривает поражение сердца при теоретическом отсутствии какой-либо другой его патологии, характеризуясь прежде всего концентрической гипертрофией обоих желудочков [7].

Кроме изложенного высказывается мнение, что в формировании морфофункциональных изменений миокарда у больных акромегалией свой вклад вносит артериальная гипертензия (АГ), которая встречается с частотой 20–50% [8, 9].

В доступной литературе до настоящего времени недостаточно освещён вопрос о состоянии диастолической функции сердца у больных с акромегалией и её зависимость от наличия артериальной гипертензии. Во влиянии на диастолическую функцию сердца неясно воздействие суточной вариабельности артериального давления, длительности и активности самого заболевания, возраста пациента. Все это может повлиять на подбор адекватной терапии и эффективность контроля артериального давления.

Цель работы: изучить взаимосвязь структурно-функциональных характеристик миокарда у больных акромегалией с показателями суточного мониторинга артериального давления и активностью процесса.

Материал и методы

В исследование включены 36 пациентов (14 мужчин и 22 женщины) с акромегалией в активной фазе заболевания, лечившихся в нейроэндокринологическое отделение

Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Средний возраст больных составил 54 [25; 75] года. Судя по данным анамнеза, средняя длительность акромегалии составляла 9 [3,0; 18,0] лет.

Диагноз акромегалии верифицирован характерными клиническими данными, результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга, подтверждающих наличие аденомы гипофиза, лабораторными данными: повышенными уровнями соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1. Во время обследования у всех больных установлена активная фаза акромегалии.

Клиника акромегалии у всех пациентов проявлялась акромегалоидными изменениями внешности в виде укрупнения черт лица, увеличения языка, расширения межзубных промежутков, прогнатизма, утолщения мягких тканей конечностей, увеличения размеров стоп и кистей.

У всех больных с акромегалией была диагностирована артериальная гипертензия. Соответственно «Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии» (2012 г.), 1-я степень артериальной гипертензии была выявлена у 15 пациентов, 2-я степень – у 21 больного. Длительность АГ соответствовала длительности акромегалии.

Контрольную группу составили 26 здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по возрасту, полу, индексу массы тела.

Всем пациентам была выполнена эхокардиография трансмитрального и трикуспидального диастолических потоков на аппарата «АЛОКА-SSD-4000 ProSound» (Япония) ультразвуковым секторальным датчиком 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ-позициях. В М-режиме определяли толщину стенок левого желудочка в диастолу: толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в мм; конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) и конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) в мм. Объемно-функциональные показатели левого желудочка оценивали, используя остаточные объемы левого желудочка – конечный систолический (КСО, см³) и конечный диастолический (КДО, см³), массу миокарда левого желудочка и индексированную массу миокарда левого желудочка.

Относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) вычисляли по формуле: $ОТС\ ЛЖ = (ТМЖПд + ТЗЛЖд) / КДР\ ЛЖ$. Этот показатель характеризует соответствие толщины стенок ЛЖ размеру его полости. В норме его значение не превышает 0,45. Увеличение ОТС ЛЖ при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов гипертрофии миокарда, а снижение – преобладание процессов дилатации полости.

В качестве критериев гипертрофии левого желудочка принимали наличие 2 из 3 признаков: ТМЖП и/или ТЗЛЖ $\geq 1,1$ см, ММЛЖ ≥ 225 г., ИММ ЛЖ для мужчин более 125 г/м² и для женщин 110 г/м².

Систолическая функция левого желудочка оценивалась по его фракции выброса (в %), которая рассчитывалась по формуле:

$$ФВ\ ЛЖ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%.$$

Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по показателям трансмитрального и трикуспидального

потоков. Диастолический кровоток на митральном (МК) и трикуспидальном (ТК) клапанах был получен из апикальной четырехкамерной позиции в импульсном и цветном режимах доплера, контрольный объем располагался на уровне кончиков створок МК и ТК так, чтобы амплитуда раннего диастолического потока (пик Е) была максимальной. Для оценки диастолической функции сердца определялись следующие скоростные и временные показатели: Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения (м/с); А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения (м/с); Е/А – их соотношение (в норме – 1,0–1,2); DTe – время замедления раннего диастолического наполнения (в норме – 0,160–0,220 сек.); IVRT – время изоволюметрического расслабления (в норме – 0,70–0,90 сек.).

Наличие диастолической дисфункции и ее выраженность определялись согласно критериям, предложенным С. Appleton (1988 г.).

В качестве оценки легочной гипертензии рассчитывали среднее давление в легочной артерии (срДЛА) в мм рт. ст.

Всем больным проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием портативного автоматического монитора «BPLab», ООО «Петр Телегин», г. Н. Новгород (Россия). Измерения АД проводились в автоматическом режиме с интервалом 15 минут в дневное время (с 7.00 до 23.00) и 30 минут в ночные часы (с 23.00 до 7.00). За 7 дней до СМАД были отменены гипотензивные препараты.

По данным СМАД анализировали среднеарифметические значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в дневные (Ср САДд, Ср ДАДд) и ночные часы (Ср САДн, Ср ДАДн), среднее пульсовое АД (ПАД) за сутки. Пороговыми уровнями АД считали днем 135/85 мм рт. ст., а ночью 120/70 мм рт. ст.

Циркадный ритм оценивали по суточному индексу (СИ) САД и ДАД, который отражает степень ночного снижения артериального давления по отношению к дневному. Показатели суточного индекса интерпретировались следующим образом: «дипперы» (СИ = 10–20%) – пациенты с адекватным ночным снижением АД; «нон-дипперы» (СИ = 0–10%) – пациенты с недостаточным ночным снижением АД; «найт-пикеры» (СИ < 0%) – лица с ночной гипертонией; «гипер-дипперы» (СИ > 20%) – пациенты с чрезмерным падением АД в ночное время.

Кроме изложенного, анализировалась вариабельность САД и ДАД (Var САД, Var ДАД) в дневные и ночные часы. Показатели утренней динамики артериального давления характеризовались величиной и скоростью утреннего подъема (мм рт. ст./час) САД и ДАД.

Индекс времени САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД) рассчитывался как процент измерений, в которых средние величины артериального давления превышали критический уровень. Для стойкой артериальной гипертензии характерна величина индекса времени систолического или диастолического артериального давления за сутки более 50% в течение дня или ночи – более 30%.

Лечение акромегалии всех пациентов в течение последнего года осуществлялось октреотидом депо внутримышечно ежемесячно в дозе 20 мг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. Для оценки характера распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. При описании результатов применялись медиана (Me) и интерквартильный размах - значения 25-го и 75-го процентелей, поскольку распределение в нашем исследовании отличалось от нормального. Результаты представлены в виде Me [25p; 75p]. Анализ проводили с помощью непараметрических методов.

Результаты исследования

Содержание соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста в крови у всех пациентов с акромегалией оказались повышенными, и составляли для ИФР-1 799,67нг/мл (529,2;1012), для СТГ 11,38 нг/мл (2,51; 11,57).

ТАБЛИЦА 1. Параметры ЭхоКГ в исследуемых группах (Me [25p;75p])

Показатель	Пациенты с акромегалией		Контрольная группа	P 1-2	P 1-3	P 2-3
	AG 1 ст.	AG 2 ст.				
ФВ ЛЖ, %	63[61;65]	62 [59;64]	66[62;68]	0,7	0,7	0,7
ЛП, мм	39[38;41]	41[40;42]	34[32;37]	0,05	1*10 ⁻⁴	1*10 ⁻⁵
КСР ЛЖ, мм	32[29;34]	33[31;35]	30[28;34]	0,05	0,05	0,04
КДР ЛЖ, мм	48[47;50]	50[47;56]	47[47;50]	0,03	0,05	0,003
КСО ЛЖ, мл	42[38;47]	44[38;52]	41[37;46]	0,03	0,05	0,001
КДО ЛЖ, мл	116[99;140]	120[104;142]	110[99;139]	0,001	0,001	1*10 ⁻⁴
ТМЖПд, мм	11[9;11]	13,7[12;14]	10[9;10]	0,001	0,3	0,04
ТЗСЛЖд, мм	10[9;10]	11[10;13]	10[9;10]	0,04	0,4	0,04
ММЛЖ, г	296[200;302]	362[270;370]	210[198;240]	1*10 ⁻⁵	0,001	1*10 ⁻⁵
E, м/с	0,64±0,18	0,61±0,16	0,71±0,17	0,06	0,03	0,03
A, м/с	0,72±0,1	0,77±0,17	0,65±0,1	0,06	0,03	0,03
E/A	0,8±0,28	0,78±0,09	1,08±0,28	0,05	0,004	0,004
DTe, сек.	0,223±0,03	0,244±0,02	0,213±0,03	0,04	0,04	0,001

Примечание: p1-2 – при сравнении пациентов с акромегалией и артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени; p1-3 – при сравнении пациентов с акромегалией и AG 1 ст и группой контроля; p2-3 – при сравнении пациентов с акромегалией и AG 2-й степени и группой контроля.

При анализе данных ЭхоКГ у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой наблюдались в целом более выраженные изменения миокарда. Это прежде всего касалось больных с акромегалией и артериальной гипертензией 2 степени. У них отмечались достоверно более высокие значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТМЖПд, ТЗСЛд, ММЛЖ по сравнению с пациентами группы контроля и больными акромегалией с артериальной гипертензией 1 степени.

Показатели сократительной функции миокарда левого желудочка, судя по фракции выброса, у всех пациентов оказались в пределах нормы.

Изменения диастолической функции левого желудочка у пациентов с акромегалией не зависели от степени артериальной гипертензии, а определялись самой патологией. Статистически значимо был ниже пик E, характеризующий пассивное диастолическое наполнение левого желудочка. Также было снижено отношение E/A у всех пациентов с акромегалией по сравнению с группой контроля. Статистически достоверными у пациентов с акромегалией оказалась высота пика A, характеризующая позднее диастолическое наполнение ЛЖ, а также время замедления пика E (DTe).

По данным Эхо-ДПКГ диастолическая дисфункция «гипертрофического» (первого) типа была диагностирована у всех больных с акромегалией. Критериями ее выявления были: E/A <1,0, DTe>0,220 сек, IVRT>0,094 сек.

На основании показателей ИММЛЖ, ОТС ЛЖ и КДР, в соответствии с классификацией A. Ganau, нами определялась геометрическая модель левого желудочка. Изменение геометрии левого желудочка у пациентов с акромегалией, в виде концентрической гипертрофии, тесно коррелировало с повышением уровня СТГ, ИФР-1 и степенью артериальной гипертензии.

ТАБЛИЦА 2. Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных акромегалией и группы контроля (Me [25p;75p])

Показатель	Пациенты с акромегалией		Контрольная группа	P 1-2	P 1-3	P 2-3
	AG 1 ст.	AG 2 ст.				
Сред.САД, мм рт. ст.	142 [140;156]	161 [160;172]	120 [110;126]	0,001	1*10 ⁻⁵	1*10 ⁻⁷
Сред.ДАД, мм рт. ст.	92 [90;94]	102 [100;110]	74 [68;78]	0,002	1*10 ⁻⁵	1*10 ⁻⁷
ИВСАД,%	60[31;82]	74[59;96]	6[1;13]	0,003	1*10 ⁻⁷	1*10 ⁻⁷
ИВДАД,%	62[31;80]	64[34;86]	4[1;6]	0,6	1*10 ⁻⁷	1*10 ⁻⁷
Вар. САД, мм рт. ст.	16 [13;19]	18 [14;21]	11 [10;13]	0,04	0,03	0,03
Вар. ДАД, мм рт. ст.	11[10;13]	12 [11;14]	9 [8;10]	0,7	0,04	0,03
Пульсовое АД, мм рт. ст.	56 [50;63]	61[55;66]	46[42;50]	0,01	0,001	1*10 ⁻⁵

Примечание: p1-2 – при сравнении пациентов с акромегалией и артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени; p1-3 – при сравнении пациентов с акромегалией и AG 1 ст и группой контроля; p 2-3 – при сравнении пациентов с акромегалией и AG 2-й степени и группой контроля.

Из приведенной таблицы видно, что артериальная гипертензия у больных акромегалией характеризовалась высоким индексом времени повышенного артериального давления независимо от времени суток. Статистически значимо выше была и вариабельность САД как в дневные, так и ночные часы, а ДАД в дневные часы.

Показатели утренней динамики АД (скорость и величина подъема САД и ДАД) были значимо выше у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой независимо от уровня гипертензии. В качестве причины этого, можно предположить связь с нейрогуморальными влияниями и прежде всего активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в ранние утренние часы у больных [10].

Установлено, что суточное мониторирование артериального давления позволяет получить данные о пульсовом давлении, которое является показателем ригидности крупных артерий и лучше отражает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, чем САД и ДАД по отдельности [11]. Судя по таблице № 2, пульсовое артериальное давление было выше у пациентов с акромегалией независимо от степени артериальной гипертензии. Известно, что избыток гормона роста может способствовать нарушению секреции катехоламинов, что в свою очередь, сопровождается недостаточным снижением или даже повышением артериального давления в ночные часы [11], это

подтверждается и нашими данными. При оценке суточного профиля артериального давления пациентов с акромегалией оказалось, что недостаточное снижение АД ночью («нон-дипперы») по САД выявлено у 50%, по ДАД у 45%; повышение артериального давления («найт-пикеры») по САД у 35% и ДАД у 40% больных.

Нами получена статистически значимая корреляция недостаточного снижения САД ночью с уровнем ИФР-1 ($r=-0,61$; $p=0,003$), свидетельствующим о активности процесса. Это позволяет предположить, что достижение ремиссии акромегалии будет способствовать снижению уровня ночного артериального давления. Найденная нами корреляция возраста пациента с недостаточным снижением САД ($r=-0,6$; $p=0,001$), лишней раз обосновывает необходимость назначения антигипертензивной терапии больным старшей возрастной группы. Также нами была выявлена корреляция средних уровней САД ($r=0,6$; $p=0,004$) и ДАД ($r=0,63$; $p=0,03$) ночью с длительностью заболевания.

Анализ зависимости эхокардиографических параметров состояния левого желудочка сердца больных акромегалией и параметров суточного мониторирования АД показал следующее. Толщина задней стенки левого желудочка статистически значимо зависит от величины среднего САД и ДАД днем ($r=0,47$; $p=0,03$ и $r=0,49$; $p=0,05$), а также от индекса времени САД днем ($r=0,54$; $p=0,003$). Конечно-систолический объем левого желудочка статистически значимо зависит от индекса времени САД в ночные часы ($r=0,43$; $p=0,006$), возраста пациента ($r=0,5$; $p=0,04$). Значения конечно-диастолического объема положительно коррелировали с уровнем СТГ ($r=0,6$; $p=0,004$).

Выводы

1. У больных акромегалией найдена тесная связь структурно-функциональных параметров сердца и особенностей артериальной гипертензии.

2. Судя по данным суточного мониторирования артериального давления, артериальная гипертензия у этих больных характеризуется высоким индексом повышенного давления независимо от времени суток, высокой вариабельностью САД как в дневные так и в ночные часы, а ДАД в дневные часы. Скорость и величина подъема САД и ДАД в утренние часы существенно повышены. Среди больных акромегалией с артериальной гипертензией 50% больных по отношению к снижению АД в ночные

часы квалифицируются как «нон-дипперы» и до 40% как «найт-пикеры».

3. Толщина стенок левого желудочка сердца при акромегалии и масса его миокарда определялись прежде всего степенью артериальной гипертензии. В изменение геометрии левого желудочка в виде концентрической гипертрофии дополнительный вклад вносила активность процесса в виде повышения уровня СТГ и ИФР-1.

4. Систолическая функция левого желудочка по данным фракции выброса не уменьшалась, в то время как диастолическая дисфункция первого типа зарегистрирована у всех больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. Издательство «УП Принт», 2012. С.4-6.

Devov I.I., Melnichenco G.A., Acromegalia: patogenez, clinica, diagnostica, differencialnaya diagnostica, metodi lecheniya. Posobie dlya vrachej. Izdatelstvo «YP Print», 2012. S. 4-6.

2. Colao A, Marzullo PD, Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. Clin Endocrinol.2005. №2-P137-154.

3. Fazzio S, Palmieri EA, Biondi B, Cittadini A, Sacca L. The role of the GH-IGF-I axis in the regulation of myocardial growth: from experimental models to human evidence. Europ J Endocrinol.2000. № 142. P. 211-216.

4. Holdaway IM, Bolland MJ., Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. European Journal of Endocrinology- 2008.№ 4. P 89–95.

5. Clayton R. Cardiovascular function in acromegaly. Endocr. Rev.-2003.№.24.P.272-277.

6. Ferrari A., Modifications of the cardiovascular system with aging. Am. J. Geriatr. Cardiol.-2002. №.11.P.30-33.

7. Arosio M., Reimondo G., Malchiodi E., Berchiolla P., Borraccino A. et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. European Journal of Endocrinology- 2012.№ 2. P 189–192.

8. Mercurio G., Zoncu S., Colonna P., Cherchi P., Mariotti S., Pigliaru F., Petrini L., Iliceto S. Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging.

9. Hunter J., Chien K. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med-1999.№ 84. P 1276–1283.

10. Пронин В.С., Чаплыгин Е.В., Потешкин Ю.Е. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных акромегалией. Фарматека.-2009.№17. С.83-87.

Pronin V.S., Chaplygin E.V., Poteshkin Y.E. Osobennosti techeniya i lecheniya arterialnoi gypertensii y bolnih acromegalie. Farmateka.-2009. №17. P.83-87.

11. Pietrobelli D., Akopian M., Olivieri A. et al. Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values// J. Hum. Hypertens. - 2001. №9. P.601-605.