

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Баранов В.Л., Баранова А.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
1 кафедра (терапии усовершенствования врачей)

УДК: 616.018.74-008.6:616.71-007.152

Резюме

У 85 человек (не курящих), из которых 22 – с акромегалией, 36 – с гипертонической болезнью II стадии, 27 – практически здоровых, выполнена оценка состояния эндотелия: определено содержание в крови циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, суммы нитратов, нитритов и проба с реактивной гиперемией с целью оценки эндотелийзависимой вазодилатации. При исследовании показано, что у больных как акромегалией, так и гипертонической болезнью, имеется нарушение функции эндотелия, однако степень эндотелиальной дисфункции у данных групп больных не одинакова.

Ключевые слова: акромегалия, гипертоническая болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, циркулирующие эндотелиальные клетки, эндотелийзависимая вазодилатация, оксид азота, нитраты и нитриты.

Введение

Акромегалия – тяжелая эндокринопатия, обусловленная хронической гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1). Частота акромегалии – 60–70 случаев на 1 млн жителей, у женщин выявляется в 1,4 раза чаще, чем у мужчин. Несмотря на незначительную распространенность заболевания, смертность при акромегалии (при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения) в 4–10 раз превосходит таковую в общей популяции, что связано с хронической патологической гиперсекрецией СТГ и ИРФ-1. Около половины нелеченных больных умирают, не достигнув 50 лет. При этом чем выше уровень гормона роста и чем больше длительность заболевания, тем меньше продолжительность жизни больных. К преждевременному летальному исходу приводят острые сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, респираторные нарушения, а также осложненный сахарный диабет и злокачественные неоплазии [14].

Сердечно-сосудистые расстройства (гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) являются наиболее значимыми клиническими последствиями акромегалии. Установлено, что возраст больного и длительность заболевания являются главными факторами, предопределяющими развитие сердечно-сосудистых осложнений. Однако недавно проведенные исследования показали, что структурные изменения в сердце наблюдаются даже при краткосрочной экспозиции высоких концентраций СТГ, а гипертрофия миокарда выявляется по меньшей мере у 20% пациентов младше 30 лет с нормальным уровнем артериального давления [4].

STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

Baranov V.L., Baranova A.B.

The estimation of endothelium state has been done with 85 (not smoking) people, including 22 with acromegaly, 36 with hypertension of II stage and 27 healthy subjects. The content of circulating desquamated endothelial cells in the blood, the sum of nitrates, nitrites, and the sample with reactive hyperemia has been identified to assess endothelium-dependent vasodilation. The study showed that patients with acromegaly as well as with hypertension have endothelial dysfunction, but the degree of endothelial dysfunction in these groups of patients is not the same.

Keywords: acromegaly, hypertension, symptomatic arterial hypertension, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells, endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide, nitrates and nitrites.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах мира приобрели первостепенное медицинское и социальное значение в связи с прогрессирующим ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. По данным ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 16,6 миллионов человек [8, 9].

Основное место в структуре артериальных гипертензий принадлежит эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) [5].

АГ выполняет функцию запускающего и модулирующего механизма по отношению к целому ряду патологических изменений системы кровообращения, определяющих сроки жизни человека: атеросклероз, ишемические и склеротические изменения в органах, развитие цереброваскулярной и сердечной недостаточности [15]. АГ занимает ведущее место в ряду факторов риска развития таких тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, каковыми являются инфаркт миокарда, тяжелая сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения [3, 11].

Актуальность исследования симптоматической АГ (САГ) эндокринного генеза определяется тяжестью течения заболевания, частым развитием патологии в молодом возрасте, трудностями диагностики, наличием трудно поддающихся лечению осложнений [16]. АГ выявляется у 30–60% больных акромегалией [2, 16].

В последние годы значительное внимание уделялось изучению роли сосудистого эндотелия в генезе сердечно-сосудистой патологии и, в частности, артериальной гипертензии [7, 6, 13, 22].

Согласно современным представлениям одним из звеньев патогенеза гипертензии считается нарушение

баланса между основными функциями эндотелия – вазодилатацией и вазоконстрикцией, то есть формирование эндотелиальной дисфункции, которую большинство специалистов расценивают как предиктор высокого риска сердечно-сосудистой патологии [17, 19].

Сегодня доказана значимость дисфункции эндотелия (ДЭ) при многочисленных заболеваниях, в том числе и при гипертонической болезни. Что же касается рассмотрения проблемы ДЭ у пациентов, страдающих симптоматическими гипертензиями эндокринного генеза, то в процессе анализа доступных русскоязычных литературных источников нам не удалось найти работ на эту тему. В зарубежной литературе исследования, посвященные функциональному состоянию эндотелия при АГ эндокринного генеза, представлены единичными публикациями.

Цель исследования

Оценка функции эндотелия у больных акромегалией.

Материалы и методы

Обследовано 85 человек (не курящих): 22 пациента с акромегалией (6 мужчин и 16 женщин), 36 (25 мужчин и 11 женщин) – с гипертонической болезнью (ГБ) (эссенциальной АГ) II стадии с повышением уровня АД 1-2 степени, а также 27 практически здоровых лиц (18 мужчин и 9 женщин) – в качестве группы контроля. Средний возраст больных акромегалией составил $54,82 \pm 1,61$ года, больных ГБ – $52,89 \pm 1,24$ года, группы контроля – $45,26 \pm 1,83$ года. Длительность АГ у лиц с акромегалией в среднем оказалась равной $10 \pm 2,22$ года, у лиц ГБ – $5,5 \pm 0,5$ года.

Для исследования вазомоторной функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией с последующим расчетом эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по формуле [1, 18]. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) в крови оценивали по методу J. Hladovec [20]. Содержание в плазме суммы нитратов и нитритов (NOx) определяли в крови, полученной натощак, в условиях диеты с исключением продуктов, возможно содержащих нитраты и нитриты, а также с исключением приема нитропрепаратов. За основу была взята методика, основанная на реакции Грисса. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре КФК-3 при длине волны 543 нм против контрольной пробы. Строили калибровочный график, откладывая по оси абсцисс содержание NOx в нмоль, по оси ординат – соответствующее значение оптической плотности. По построенному калибровочному графику находили содержание NOx, соответствующее полученному значению оптической плотности. Статистическая обработка показателей осуществлялась с применением пакета прикладных программ «Statistic for Windows-6» с определением средних значений, стандартной ошибки, максимальных и минимальных значений. Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным исходно диаметр плечевой артерии (ПА) (табл. 1) у больных акромегалией и ГБ от данного показателя у лиц контрольной группы достоверно не отличался ($p > 0,05$).

После проведения пробы с реактивной гиперемией наблюдалось достоверное уменьшение диаметра ПА у больных акромегалией ($p < 0,001$) и больных ГБ ($p < 0,05$) и по сравнению с лицами контрольной группы. Процент прироста диаметра ПА в группах больных с АГ был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом у больных акромегалией процент прироста оказался значимо ниже и по сравнению с больными ГБ ($p < 0,001$). В норме прирост диаметра ПА в ходе пробы составляет более 10%. Снижение данного показателя менее 10% указывает на наличие ДЭ [1].

У больных акромегалией и ГБ отмечалось достоверное увеличение уровня ЦЭК ($p < 0,001$) по сравнению с лицами контрольной группы. При сравнении между больными акромегалией и ГБ самое высокое содержание ЦЭК оказалось у больных акромегалией ($p < 0,001$).

В обеих группах с АГ отмечалось достоверное снижение суммы нитратов и нитритов в крови ($p < 0,001$) по сравнению с лицами контрольной группы. При этом данный показатель у больных акромегалией (табл. 2) оказался значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с больными эссенциальной гипертензией.

При проведении пробы с реактивной гиперемией у больных акромегалией динамика изучаемых показателей имела сходную направленность с результатами, полученными у больных ГБ, и свидетельствовала об ослаблении потокзависимой вазодилатации у пациентов с гипертонотропинемией. Так, если в исходном состоянии диаметр ПА у больных акромегалией, ГБ и здоровых лиц

Табл. 1. Динамика диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у обследованных больных, М±m

| Показатель | Здоровые, n=27 | ГБ, n=36 | Акромегалия, n=22 |
|--------------------------------------|----------------|-------------|-------------------|
| Диаметр плечевой артерии, мм исходно | 4,27±0,05 | 4,44±0,07 | 4,38±0,06 |
| после пробы, мм | 4,98±0,06 | 4,76±0,08* | 4,53±0,06** Δ |
| % прироста | 16,53±0,74 | 6,97±0,47** | 3,56±0,37** ΔΔ |

Примечание: различия с показателями контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; различия показателей между больными ГБ и акромегалией, Δ – $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,001$.

Табл. 2. Показатели количества ЦЭК, суммы нитратов / нитритов в крови у обследованных больных, М±m

| Показатель | Здоровые, n=27 | ГБ, n=36 | Акромегалия, n=22 |
|---|----------------|-------------|-------------------|
| ЦЭК, кл/мл | 3±0,17 | 8,58±0,20* | 31,27±0,54* Δ |
| Сумма нитратов и нитритов крови, нмоль/мл | 37,49±0,92 | 17,86±0,53* | 6,83±0,32* Δ |

Примечание: различия с показателями контрольной группы * – $p < 0,001$; различия показателей между больными ГБ и акромегалией, Δ – $p < 0,001$.

достоверно не различался, то процент прироста диаметра ПА в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией у больных акромегалией оказался статистически значительно ниже по сравнению как с больными ГБ, так и со здоровыми. Данный факт позволяет заключить, что степень ослабления ЭЗВД максимальна в группе акромегалии, тем самым указывая на более выраженную степень ДЭ у больных с симптоматической АГ.

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации [J. Hladovec 20]. Изучение содержания в крови циркулирующих эндотелиоцитов у больных ГБ, как и следовало ожидать, выявило существенное увеличение их числа по сравнению с контрольной группой. Новым, и на наш взгляд важным, представляется тот факт, что количество ЦЭК у больных акромегалией оказалось значительно выше, чем у больных ГБ. Это дает возможность рассматривать увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток как показатель степени повреждения сосудистой стенки [21]. Полученный результат подтверждает предположение о более выраженной эндотелиальной дисфункции у больных вторичной АГ по сравнению с эссенциальной формой гипертензии.

Результаты, полученные при изучении суммарного содержания нитратов/нитритов в плазме крови, позволяют утверждать, что их количество в плазме крови у больных ГБ достоверно снижено. Что согласуется с данными многочисленных клинических работ [10, 12].

Поскольку снижение содержания оксида азота в группе больных акромегалией было статистически значимо ниже по сравнению с больными ГБ, есть основания полагать, что функция эндотелия у больных акромегалией (симптоматической АГ эндокринного генеза) нарушена больше, чем у больных эссенциальной АГ.

Таким образом, следует полагать, что снижение базального содержания нитритов/нитратов в плазме крови является не только следствием, но и, возможно, причиной повышения активности симпатической нервной системы как у больных ГБ, так и у пациентов с акромегалией. Очевидно, что сдвиг метаболизма оксида азота может служить дополнительным фактором, потенцирующим развитие вазоконстрикторных реакций при акромегалии. Дисфункцию эндотелия, по-видимому, следует рассматривать как фактор, ухудшающий прогноз и отягощающий течение не только при эссенциальном характере АГ, но и при повышении АД, связанном с акромегалией. При этом влияние ДЭ в последнем случае носит более значимый характер.

Выводы

1. У больных акромегалией имеет место дисфункция эндотелия, которая проявляется нарушением ЭЗВД при пробе с реактивной гиперемией, увеличением количества свободных циркулирующих эндотелиальных клеток в венозной крови и снижением содержания NO в плазме крови.
2. Степень выраженности дисфункции эндотелия у больных с симптоматической артериальной гипертензией

эндокринного генеза (акромегалия) выражена более значительно, чем у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Литература

1. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Балахонова. – М., 2002. – 40 с.
2. Баранов В.Л. Патогенез, диагностика и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы у больных симптоматическими артериальными гипертензиями эндокринного генеза: дис. ... д-ра мед. наук / В.Л. Баранов. – СПб., 1997. – 525 с.
3. Барт Б.Я. Реальные возможности снижения риска инсультов при длительном лечении артериальной гипертонии антагонистами кальция / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневская // Терапевт. архив. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 17–19.
4. Вакс В.В. Диагностика и лечение акромегалии / В.В. Вакс // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 8–14.
5. Гогин Е.Е. Артериальная гипертония и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) / Е.Е. Гогин // Терапевт. архив. – 2010. – Т. 82, № 4. – С. 5–10.
6. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / ред. Н.Н. Петрищев. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 181 с.
7. Задюченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.Г. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 11–16.
8. Конради А.О. Исследование HYPET – новое о «старом». / А.О. Конради // Артериальная гипертония. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 397–401.
9. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века / В.В. Кухарчук // Терапевт. арх. – 2009. – Т. 81, № 5. – С. 14–20.
10. Лямина Н.П. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертонией II стадии / Н.П. Лямина [и др.] // Рос. кард. журн. – 2001. – № 32. – С. 34–37.
11. Масленникова О.М. Влияние гипертонивной терапии на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью / О.М. Масленникова [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 33–36.
12. Моисеева О.М. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О.М. Моисеева [и др.] // Артериал. гипертония. – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 202–205.
13. Остроумова О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европ. конф. по артериал. гипертонии) / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 59–62.
14. Пронин В.С. Акромегалия: клиника, диагностика и лечение / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, О. Гурова // Врач. – 2004. – № 3. – С. 20–25.
15. Шилкина Н.П. Артериальная гипертония и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы / Н.П. Шилкина [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 91–96.
16. Шустов С.Б. Артериальные гипертонии / С.Б. Шустов [и др.]. – СПб., 1997. – 320 с.
17. Behrendt D. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // Am. j. cardiol. – 2002. – Vol. 90(suppl). – P. 40L–48L.
18. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.
19. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (suppl III). – P. 27–32.
20. Hladovec J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their count in rats / J. Hladovec, P. Rossmann // Thromb. Res. – 1973. – Vol. 3. – P. 663–674.
21. Vanhoutte P. M. How to assess endothelial function in human blood vessels // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, № 8. – P. 1047–1058.
22. Vita J.A. Jr Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J.A. Vita, J.F. Keaney // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640–642.

Контактная информация

Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
e-mail: annochka73@yandex.ru