

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.71-007.152-02:616.433-008.611-06:616.1

Ю. Ю. Белова¹, Е. И. Марова¹, В. М. Шамарин², Н. Н. Молитвословова¹**ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ**Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН¹, НИИ профилактической медицины (дир. — акад. РАМН Р. Г. Оганов) Минздрава РФ, Москва²

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, развивающееся в результате хронической гиперсекреции или повышения биологической активности гормона роста (ГР). Большинство случаев заболевания связано с соматотропной аденомой гипофиза. Очень редко акромегалия развивается в результате повышения секреции соматотропина в гипоталамусе или может быть вызвана эктопической опухолью, секретирующей ГР или соматотропин. В настоящее время отмечается значительный прогресс в диагностике и лечении акромегалии. Усовершенствованы и разработаны новые высокочувствительные методы определения ГР и инсулиноподобных ростовых факторов, установлены современные критерии ремиссии заболевания, внедрены новые техники нейрохирургических и лучевых вмешательств, созданы эффективные лекарственные средства [1, 3, 7, 16, 80]. Благодаря этим мерам у многих больных удается достичь стабильного снижения уровня ГР и ремиссии заболевания. Тем не менее, у другой части больных, несмотря на применение современных диагностических методов и комбинированного лечения достичь ремиссии не удается. Низкое качество жизни, высокая инвалидизация и смертность таких больных остаются актуальными проблемами современной медицины во всем мире [72].

По данным 7 крупных эпидемиологических исследований последних лет первое место в структуре летальности больных акромегалией занимает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (50%), опережая смертность от злокачественных новообразований (21,6%), болезней дыхательной системы и других причин [36]. С чем связана такая высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии при акромегалии? Какие клинические, метаболические и гемодинамические факторы влияют на тяжесть сердечно-сосудистых осложнений? Какова эволюция сердечно-сосудистых нарушений после достижения ремиссии заболевания? От успешного решения этих вопросов зависит прогресс проблемы сердечно-сосудистой патологии при акромегалии в ближайшем будущем.

В настоящее время активно изучаются роль существующей при акромегалии длительной гиперсекреции ГР и инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-1) в развитии сердечно-сосудистой патологии при этом заболевании, а также физиологическое значение этих гормонов в организме. Полученные данные позволяют считать ГР и ИРФ-1 важнейшими модуляторами структуры и функции миокарда [85], а ИРФ-1 — ключевым регулятором гипертрофии сердечной мышцы [77]. Установлено, что кардиомициты экспрессируют рецепторы к ГР и ИРФ-1. ГР может влиять на сердце прямо или

опосредованно, через местный или системный ИРФ-1. В эксперименте показано, что экспрессия в миокарде рецепторов к ГР и ИРФ-1 и выработка в нем местного ИРФ-1 модулируются системной гемодинамикой (перегрузкой сердца давлением и объемом), которая сама является объектом сложной нейрогуморальной регуляции. В свою очередь ИРФ-1 действует на сердце эндокринным, пара- и аутокринным путями и способствует развитию гипертрофии сердечной мышцы. Экспериментальные данные свидетельствуют также о том, что ГР и ИРФ-1 оказывают стимулирующее действие на сократимость миокарда, возможно опосредованно, через изменения уровня внутриклеточного кальция, и регулируют экспрессию мРНК специфических сократительных белков миоцитов [76, 85]. Таким образом, ГР и ИРФ-1 играют важнейшую роль в ремоделировании миокарда. Это подтверждается и клиническими данными. Показано, что у взрослых и детей с недостаточностью ГР наблюдаются уменьшение массы и толщины миокарда, нарушение расслабления миокарда, снижение толерантности к физической нагрузке. Эти изменения успешно устраняются назначением рекомбинантного ГР. Большие надежды возлагаются на применение ГР в лечении дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности неэндокардиального генеза, врожденной патологии сердца [22, 77, 85]. Однако при акромегалии хроническая гиперсекреция ГР оказывает не благоприятное, а патологическое влияние на сердечно-сосудистую систему.

Наиболее известным широкому кругу специалистов поражением сердца при акромегалии является гипертрофия миокарда. Увеличиваться могут любые отделы сердца, но чаще всего встречается гипертрофия левого желудочка [5, 6, 18, 20, 56, 60, 63, 68, 83]. Частота ее выявления зависит от применяемых методов исследования, особенностей отбора больных и критериев гипертрофии (табл. 1). В среднем, по данным разных авторов, она встречается у 40–60% больных. Наиболее характерно увеличение массы миокарда с пропорциональным концентрическим или эксцентричным утолщением стенок левого желудочка. Реже выявляется неравномерное утолщение миокарда с преобладанием гипертрофии межжелудочковой перегородки. Такая асимметричная гипертрофия левого желудочка встречается нечасто, например у 1 из 19 больных в работе G. Bezante и соавт. [14], у 1 из 25 больных в работе M. Terzolo и соавт. [83] и у 7,7% из 78 обследованных больных в работе J. Hradec и соавт. [40]. У ряда больных выявляется бивентрикулярная гипертрофия [28]. В этой работе наряду с увеличением индекса массы миокарда левого же-

Таблица 1

Распространенность гипертрофии миокарда при акромегалии

Источник	Число больных	Частота увеличения массы миокарда при гипертрофии левого желудочка
K. Iida и соавт., 1990	8	> ММЛЖ — 100%; ГЛЖ — 38%
G. Cavalli и соавт. [17]	15	> ММЛЖ — 60%
M. Terzolo и соавт. [83]	25	ГЛЖ — 56%
F. Marin и соавт. [56]	27	ГЛЖ — 66,7%
G. Minniti и соавт. [60]	20	ГЛЖ — 20%
M. Ciulla и соавт. [18]	10	ГЛЖ — 70%
A. Mohamed и соавт. [63]	17	ГЛЖ — 29%
A. Colao и соавт., 2000	130	ГЛЖ — 37,2—84,6%*

Примечание. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, > ММЛЖ — увеличение массы миокарда левого желудочка. * — в зависимости от наличия у больных метаболических и гемодинамических нарушений.

лудочка у больных было выявлено увеличение толщины стенки правого желудочка до 8 ± 2 мм против 4 ± 1 мм в контрольной группе. Данные о связи увеличения массы сердца с длительностью и активностью заболевания противоречивы. Тем не менее считается, что степень гипертрофии миокарда левого желудочка лучше коррелирует с длительностью заболевания, чем с уровнем ГР и ИРФ-1 крови [49, 56]. Однако, S. Fasio и соавт. сообщают о значительном увеличении массы левого желудочка уже у молодых больных акромегалией с длительностью заболевания менее 5 лет [31]. Другие авторы не находят никаких взаимосвязей между клиническими, гормональными и эхокардиографическими показателями у больных акромегалией [14, 83].

Гипертрофия сердца при акромегалии сопровождается значительными структурными и функциональными изменениями миокарда и немиокардиальных тканей на всех уровнях организации, от субклеточного до тканевого. В эксперименте показано, что ГР определяет феноконверсию миозина в V3-изоформу с низкой АТФазной активностью [76]. Гистологически в миокарде выявляются дистрофия кардиомиоцитов, обширный интерстициальный фиброз, мононуклеарная инфильтрация, поля некроза моноцитов. A. Frustaci и соавт. сообщают о том, что апоптоз клеток миокарда и немиокардиальных клеток сердца при акромегалии увеличен в 495 и 305 раз (!) соответственно по сравнению с аналогичными показателями в образцах папиллярных мышц больных, оперированных по поводу митрального стеноза [32]. При этом степень апоптоза и некроза миоцитов коррелирует с нарушением систолической функции левого желудочка и длительностью заболевания, но не зависит от уровня ГР и ИРФ-1. Очевидно, при акромегалии создаются условия для запуска апоптоза (программируемой гибели) и активного некроза клеток сердца. Таким образом, процесс гибели клеток играет важнейшую роль в патогенезе кардиопатии и сердечной недостаточности при акромегалии.

Избыточное развитие соединительной ткани приводит к увеличению жесткости миокарда и нарушению его расслабления, а со временем — к снижению сократимости и дилатации левого желудочка. Это сопровождается ухудшением функциональ-

ных показателей сердца как в покое, так и при физической нагрузке. Состояние диастолической функции сердца при акромегалии в зависимости от наличия артериальной гипертензии, длительности и активности заболевания, массы миокарда активно изучается, однако данные по этой проблеме противоречивы. По мнению большинства исследователей, признаки нарушения расслабления миокарда можно выявить практически у всех больных акромегалией [2, 5, 20, 22, 60]. Показано, что функция расслабления левого желудочка недостаточна у больных как с повышенным [29, 33, 56], так и с нормальным АД [25, 68]. Может наблюдаться бивентрикулярная диастолическая дисфункция [28, 29, 60]. Другие исследователи не находят признаков нарушения расслабления миокарда при акромегалии [18]. Применение нагрузочных проб помогает уточнить функциональные возможности сердца при этом заболевании [33]. В этой работе нарушение расслабления левого желудочка в покое регистрировалось только у больных с гипертензией, в то время как у больных с нормальным давлением этот показатель был в норме. Во время изометрического нагрузочного теста недостаточное расслабление левого желудочка выявлялось уже в обеих группах больных. Нарушение диастолической функции сердца при акромегалии лучше коррелирует с массой миокарда и длительностью заболевания, чем с уровнем ГР и ИРФ-1 [57]. В этом исследовании авторы выявили диастолическую дисфункцию левого желудочка у 15 и правого желудочка у 13 из 27 обследованных больных. Авторы полагают, что высокая распространенность нарушений в работе правого желудочка свидетельствует о существовании при акромегалии специфического поражения сердца. Для улучшения диагностики функции расслабления миокарда некоторые исследователи предлагают использовать метод импульсной тканевой доплерографии, поскольку он обладает большей чувствительностью при использовании с этой целью по сравнению с обычной эхокардиографией [59].

По мнению большинства исследователей, сократительная способность сердца при акромегалии страдает в меньшей степени, чем функция расслабления [18, 28, 60, 64]. Так, S. Fazio и соавт., обследовав больных акромегалией с гипертензией и нормальным АД, не выявили нарушений систолической функции левого желудочка в этих группах больных [28]. Те же авторы в другой работе сообщают об увеличении сердечного выброса у больных акромегалией [30]. Другие исследователи, обследовав 27 больных, обнаружили систолическую дисфункцию левого желудочка у 18,5% из них [56]. Хотя сократительная способность левого желудочка в покое у большинства больных акромегалией находится в пределах нормы, возможно нарушение ее при физической нагрузке [29]. В этой работе фракции выброса правого и левого желудочков в покое были нормальными, но при нагрузке появлялась бивентрикулярная систолическая дисфункция, причем выявленные изменения не зависели от наличия артериальной гипертензии. Противоречия в оценке сократительной функции могут быть связаны с разной длительностью заболевания и степе-

нью поражения миокарда у обследованных больных, так как известно, что начальная стадия заболевания характеризуется высоким сердечным выбросом, а в финальной стадии фиброз и расширение левого желудочка могут приводить к снижению его сократимости. По-видимому, компенсаторные возможности гипертрофированного при акромегалии сердца обеспечивают удовлетворительную сократительную функцию в течение длительного времени, о чем сообщают большинство авторов. Однако G. Megsico и соавт., применив метод импульсной тканевой доплерографии, выявили у больных акромегалией с нормальной глобальной сократительной способностью (фракцией выброса) региональные нарушения систолической функции левого желудочка [59]. Очевидно, что дальнейшие исследования с применением современных методов позволят подтвердить или опровергнуть широко признанное мнение о "неуязвимости" сократительной способности миокарда при акромегалии.

Как отмечалось выше, чрезмерное развитие соединительной ткани в миокарде и ухудшение его сократимости сопровождаются расширением полостей сердца [41]. Обычно дилатация затрагивает левый желудочек, однако нередко встречается одновременное расширение двух или даже всех камер сердца. Признаки дилатации левого желудочка при акромегалии можно выявить даже у больных с нормальным АД [68]. Размер сердца по данным эхокардиографии и аутопсии оказывается большим, чем можно было бы ожидать, исходя из массы больного и массы других внутренних органов, и иногда достигает гигантской величины [49]. Описан случай кардиомегалии, когда сердце простиралось в брюшную полость и находилось между желудком и печенью [78]. Возможность существования массивной кардиомегалии должна учитываться при планировании инвазивных диагностических процедур у таких больных. Кардиомегалия, как правило, сочетается с тяжелой сердечной недостаточностью [37, 48].

Изменение состава соединительной ткани при акромегалии может приводить к первичному поражению клапанов сердца. Характерна также относительная недостаточность функции клапанов вследствие расширения фиброзных колец и дилатации желудочков. У некоторых таких больных могут возникать показания к хирургическому лечению. Так, G. Ohtsuka и соавт. сообщили об успешном протезировании сердечных клапанов у больных акромегалией с аортальной и митральной недостаточностью [66]. Причинами регургитации были первичное поражение клапанов, разрывы хорд и расширение аортального кольца. При гистологическом исследовании удаленного материала выявлялось отложение депозитов мукополисахаридов в клапанах, миксоматозная дегенерация створок, фиброз интерстициальных пространств и эндокарда, дезорганизация мышечных волокон. Авторы не рекомендуют откладывать операции по протезированию клапанов у таких больных и советуют производить их в более ранние сроки, не допуская развития у них тяжелой сердечной недостаточности.

По мнению большинства исследователей, сопутствующая артериальная гипертензия приводит к

увеличению распространенности и степени выраженности гипертрофии левого желудочка при акромегалии [20, 34, 56]. Действительно, масса миокарда левого желудочка у больных акромегалией с гипертензией оказывается большей, чем у больных с нормальным АД [25, 28, 29, 33, 64]. Метаанализ данных литературы свидетельствует о том, что при наличии артериальной гипертензии гипертрофия миокарда у больных акромегалией выявляется в 76% случаев, а без нее — в 50% [64]. Существование гипертрофии левого желудочка у больных акромегалией с нормальным АД свидетельствует об участии в процессе гипертрофии специфических, опосредованных ГР и ИРФ-1 механизмов [14, 18, 50, 60]. Еще недавно некоторые авторы рассматривали артериальную гипертензию в качестве ведущей причины ремоделирования левого желудочка при акромегалии, недооценивая таким образом участие в этом процессе ГР [17]. В настоящее время такую точку зрения, по-видимому, следует признать устаревшей.

Изменения сердечно-сосудистой системы при акромегалии характеризуются стадийностью [19]. На ранней стадии вследствие усиления сократимости миокарда и повышения тонуса симпатической нервной системы формируются гиперкинетический синдром с высоким сердечным выбросом, тахикардией и артериальной гипертензией [9]. Так, S. Fazio и соавт., обследовав больных с длительностью заболевания менее 5 лет, выявили у них увеличение массы миокарда, эксцентрическое ремоделирование левого желудочка без увеличения толщины его стенки, нормальную диастолическую функцию, высокий сердечный выброс и снижение системного сосудистого сопротивления [31]. Для следующей стадии кардиопатии характерны моно- или бивентрикулярная гипертрофия миокарда с различной геометрией левого желудочка, начальный интерстициальный фиброз, недостаточность диастолической функции. Считается, что при успешном лечении первые 2 стадии полностью или частично обратимы. При отсутствии ремиссии заболевания постепенно нарушается сократительная способность сердца, полости его расширяются и развивается застойная сердечная недостаточность. Поскольку структурные и функциональные изменения сердца легко документируются при эхокардиографическом исследовании, полученные таким образом данные обеспечивают врачу определенную прогностическую информацию. Так, M. Gyongyosi и соавт. сообщили о результатах 15-летнего эхокардиографического мониторинга больных акромегалией [34]. При этом практически все больные с патологической эхокардиограммой в момент включения в исследование умерли в течение ближайших 15 лет, в то время как больные с нормальными эхокардиографическими показателями были живы к концу периода наблюдения.

Хроническая гиперсекреция ГР приводит у 25–50% больных акромегалией к формированию симптоматической (вторичной) артериальной гипертензии (табл. 2) [27]. Точный механизм развития гипертензии не установлен. Ведущим звеном патогенеза считается задержка в организме натрия и воды: в результате прямого стимулирующего действия ГР

Таблица 2

Распространенность артериальной гипертензии при акромегалии

Источник	Число больных	Частота выявленной артериальной гипертензии, %
M. Terzolo и соавт. [83]	25	36
H. Ohtsuka и соавт. [65]	64	37,5
R. Lopez-Velasco и соавт. [50]	39	42,8
L. Barros и соавт. [12]	47	35
G. Minniti и соавт. [60]	40	17,5
D. Pietrobelli и соавт. [73]	25	40

на натриевый насос почечных канальцев [36]. Тем не менее большинство исследователей не находят положительной корреляции между значениями АД и концентрацией ГР и ИРФ-1 в крови больных [12, 27, 43]. Определенная роль отводится активации под влиянием ГР симпатoadреналовой системы (САС) [52]. Предполагается участие в развитии гипертензии при акромегалии инсулина. Считается, что повышение уровня инсулина способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), накоплению кальция и натрия в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к повышению их чувствительности к прессорным стимулам. Так, в некоторых работах показана положительная корреляция значений АД с уровнем инсулина в крови [36]. Однако S. Ezzat и соавт., основываясь на данных обследования 500 больных акромегалией сообщают об отсутствии различий в содержании инсулина у больных акромегалией с гипертензией и без нее [27]. Кроме того, современные данные свидетельствуют о возможном нарушении эндотелийзависимого механизма расслабления сосудов при акромегалии [52]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением продукции оксида азота — главного фактора релаксации эндотелия. Уменьшение концентрации оксида азота в крови сопровождается повышением мышечного тонуса и активацией пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки, интенсификацией процессов атерогенеза, что приводит к возрастанию общего периферического сосудистого сопротивления. Повышенный уровень ГР и ИРФ-1 также способствует усилению пролиферации клеточных элементов сосудов. Так, A. Colao и соавт. выявили увеличение толщины стенок (интимы и меди) сонных артерий по данным М-модальной ультрасонографии у больных акромегалией по сравнению с контрольной группой [24]. Современные инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы позволяют уточнить течение артериальной гипертензии у больного. Применение суточного мониторирования АД снижает выявление гипертензии с 56 до 40% [73] и с 42,5 до 17,5% [60] по сравнению с данными, полученными измерением АД в клинической обстановке. Этот же метод позволяет выявить нарушение суточного ритма АД при акромегалии, что свидетельствует о высокой степени активации САС у таких больных. Недостаточное снижение АД в ночное время ("нондипер"-профиль) отмечается у больных акромегалией как с гипертензией, так и без нее [73, 84]. D. Pietrobelli и соавт. выявили "нондипер"-профиль

АД у 10 из 16 обследованных больных. При этом степень повышения давления не зависела от гормональных изменений у больных [73]. Большинство авторов отмечают положительную связь уровня АД при акромегалии с возрастом больных и длительностью заболевания [12, 43]. Течение артериальной гипертензии при акромегалии, как и поражение сердца, характеризуется стадийностью [9]. Гемодинамическую основу гипертензии в начальной стадии заболевания составляют гиперволемия, высокий сердечный выброс и низкое периферическое сосудистое сопротивление. Для этой стадии заболевания характерна лабильная гипертензия с транзиторным повышением АД. Увеличение периферического сосудистого сопротивления и снижение сердечного выброса приводят к стабилизации давления и развитию тяжелой гипертензии. Данные относительно роли вазоактивных гормонов в патогенезе артериальной гипертензии при акромегалии противоречивы. Показано, что среднесуточный уровень адреналина и норадреналина у больных активной акромегалией такой же, как у здоровых лиц, однако выявляется нарушение суточного ритма их секреции, который полностью восстанавливается после достижения ремиссии заболевания [15]. Стимулированная ортостазом секреция катехоламинов и альдостерона у больных акромегалией также не нарушена. В то же время у них отмечается снижение базального и стимулированного уровней ренина. В целом при акромегалии не отмечается корреляции концентрации альдостерона в крови со значениями АД [47]. По мнению исследователей, выявляемые изменения в РААС не могут объяснить увеличение распространенности гипертензии при акромегалии. Показано, что при акромегалии снижается экскреция простагландина E_2 , оказывающего сосудорасширяющее действие, что может способствовать развитию гипертензии при этом заболевании [9]. Некоторые исследователи указывают на роль наследственных факторов в патогенезе артериальной гипертензии при акромегалии. Так, в работе H. Ohtsuka и соавт. 75 % больных акромегалией с артериальной гипертензией имели семейный анамнез гипертензии, а у больных акромегалией без семейного анамнеза гипертензии распространенность последней была даже меньшей, чем в общей популяции [65].

Ремоделирование миокарда при акромегалии сопровождается нарушением функционирования проводящей системы сердца и процессов сопряжения возбуждения/сокращения в кардиомиоцитах. Это приводит к возникновению разнообразных нарушений ритма и проводимости. Недавно было продемонстрировано, что больные акромегалией имеют высокий риск желудочковых аритмий и внезапной смерти. В работе G. Kahaly и соавт. сложные желудочковые аритмии III—IV функционального класса по Лауну и повторные желудочковые аритмии IVa/b класса по Лауну встречались у 48 и 31% больных соответственно (против 12 и 8% в контрольной группе) [44]. L. Matturri и соавт. сообщили о смерти от инфаркта миокарда 54-летнего больного акромегалией [58]. Гистологическое исследование проводящей ткани выявило фибролипomatоз и тканевую дисперсию предсердно-желу-

дочкового узла, которые распространялись до пучка Гиса и его бифуркации. В правой ножке пучка Гиса также были выявлены склероз и липоматоз. Поражение проводящей системы сердца клинически проявлялось электрической нестабильностью миокарда, при жизни больной страдал желудочковой экстрасистолой и блокадой левой ножки пучка Гиса. По мнению авторов, внезапная смерть могла быть следствием фатальной аритмии, возникшей на фоне длительной гормональной стимуляции миокарда. Таким образом, в настоящее время перед исследователями возникла проблема поиска маркеров нарушений ритма сердца при акромегалии с целью профилактики подобных аритмий и улучшения стратификации риска внезапной смерти. В качестве таких маркеров некоторые авторы предлагают использовать поздние потенциалы, выявляемые с помощью высокочастотной ЭКГ. В. Herrmann и соавт. обнаружили эти показатели у 56% больных акромегалией в активной стадии и у 6% в ремиссии заболевания [38]. При этом никто из лиц контрольной группы не имел подобных изменений на ЭКГ. Было показано, что распространенность поздних потенциалов при акромегалии зависит от активности заболевания и не связана с индексом массы тела, полом, возрастом, массой миокарда и длительностью болезни. По мнению авторов, поздние потенциалы могут использоваться как ранний и чувствительный показатель для выявления поражения миокарда при этом заболевании. Кроме того, сообщается, что больные акромегалией мужчины, по-видимому, более чувствительны к повреждающему действию на сердце ГР, чем женщины, поскольку показатели поздних потенциалов у них остаются нарушенными даже после поправки на антропометрические данные (увеличенные в результате акромегалии) и уровень ИРФ-1 в крови [51]. Наряду с высокой распространенностью поздних потенциалов при акромегалии выявляется увеличение дисперсии интервала $Q-T$ [63]. Последний показатель свидетельствует о неравномерности реполяризации и электрической нестабильности миокарда, а также является предвестником желудочковых нарушений ритма. В работе также изучалась структура миокарда левого желудочка методом тканевой доплерографии. Были выявлены значительное увеличение эхоотраженности миокарда и положительная связь ее показателей с продолжительностью болезни. При суточном мониторинге ЭКГ у больных выявляются неспецифические наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, изолированные наджелудочковые и злокачественные преждевременные желудочковые комплексы [56, 83].

Клиницистам необходимо помнить о возможности существования сердечно-сосудистой патологии у больных акромегалией, не предъявляющих кардиологических жалоб. Как правило, это касается бессимптомной диастолической дисфункции [60], бессимптомной гипертрофии миокарда желудочков [64] и ряда других находок, выявляемых с помощью электро- и эхокардиографии [56, 60, 64]. Выявление таких изменений является показанием к началу профилактического лечения, целью которого является не допустить клиническую манифе-

стацию сердечно-сосудистой патологии в ближайшее время. Своевременное обнаружение концентрической гипертрофии чрезвычайно важно для больного, поскольку именно этот тип геометрии левого желудочка, по современным представлениям, ассоциируется с наибольшей смертностью. Для выявления бессимптомной диастолической дисфункции авторы рекомендуют оценивать время изоволюметрического расслабления миокарда, наиболее чувствительного маркера нарушения этой функции при акромегалии [68]. Таким образом, исследователи подтверждают существование доклинической стадии поражения сердечно-сосудистой системы при акромегалии. Этот факт в очередной раз подчеркивает важность своевременной диагностики заболевания и регулярного кардиологического обследования выявленных больных с целью профилактики у них необратимого поражения сердечно-сосудистой системы.

Избыточная продукция ГР при акромегалии вызывает нарушения углеводного, липидного, белкового, минерального и энергетического обменов в организме [39]. Кроме того, при акромегалии часто повышается секреция инсулина, пролактина, снижается уровень половых, тиреоидных гормонов, лептина. При отсутствии адекватного лечения метаболические и гормональные нарушения отягощают друг друга и способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее заметным и клинически значимым изменением при акромегалии подвергаются углеводный и липидный обмены. Хроническая избыточная продукция ГР приводит к повышению секреции инсулина, снижению числа инсулиновых рецепторов, развитию инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе [1, 8, 45, 75]. Состояние инсулинорезистентности может усиливаться при существующей дисфункции эндотелия. При акромегалии активируются ферменты, разрушающие инсулин, усиливается секреция глюкагона, вследствие липолитического действия ГР в сыворотке повышается количество неэстерифицированных жирных кислот, которые блокируют периферическое окисление глюкозы. Со временем происходит истощение островков Лангерганса и возникает абсолютный дефицит инсулина. Нарушение углеводного обмена различной степени выраженности встречается у 25–50% больных акромегалией. Так А. Colao и соавт., обследовав 130 больных, выявили нарушение толерантности к глюкозе у 29,2% и сахарный диабет у 24,6% из них [20]. Показано, что сопутствующие нарушения углеводного обмена значительно увеличивают уровень систолического и особенно диастолического АД при акромегалии [43]. В свою очередь нарушение углеводного обмена и артериальная гипертония влияют на тяжесть кардиопатии (табл. 3) [20]. В этом исследовании систолическое АД и уровень ГР оказались самыми значимыми предвестниками увеличения массы миокарда левого желудочка, а диастолическое АД и толерантность к глюкозе — самыми значимыми предвестниками снижения его систолической функции ($p < 0,0001$). Подгруппа больных акромегалией, страдающих гипертонией и сахарным диабетом, имела самую высокую распро-

Таблица 3

Распространенность гипертрофии и функциональных нарушений левого желудочка (в %) у 130 больных акромегалией в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена и артериальной гипертонии (А. Colao и соавт., 2000)

Больные	Гипертрофия левого желудочка	Диастолическая дисфункция левого желудочка	Систолическая дисфункция левого желудочка
С неосложненной акромегалией	37,2	7,8	3,9
С нарушениями углеводного обмена, но без артериальной гипертонии	40	39,7	31,7
С артериальной гипертонией, но без нарушений углеводного обмена	75	50	18,7
С сахарным диабетом и артериальной гипертонией	84,6	69,2	53,9

страненность гипертрофии левого желудочка (84,6%), нарушений его диастолической (69,2%) и систолической функции в покое (53,9%) по сравнению с больными акромегалией с нарушенной толерантностью к глюкозе и нормальным углеводным обменом.

Дислипидемия при акромегалии характеризуется повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, незатерифицированных жирных кислот, снижением содержания холестерина и эфиров холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением отношения холестерин/эфиры холестерина ЛПВП, нарушением соотношения субфракций ЛПНП, повышением уровня в сыворотке атерогенного липопротеина (а) [10, 13, 53, 82]. Кроме того, у больных акромегалией выявлена отрицательная независимая корреляция активностей лецитинхолестеролацилтрансферазы, белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ), и белка, переносящего фосфолипиды (БПФ), с уровнем ИРФ-1 в сыворотке крови. Снижение этерификации холестерина и переноса эфиров холестерина, как и низкая активность БПФ, свидетельствует о возможном нарушении обратного транспорта холестерина при акромегалии. Отмечается, что лечение акромегалии, как правило, сопровождается нормализацией липидного спектра [36]. Дислипидемия и артериальная гипертензия способствуют развитию раннего атеросклероза, в том числе коронарных и мозговых артерий. Сообщается, что смертность больных акромегалией от цереброваскулярных болезней и ИБС в 3,3 раза выше, чем в популяции [36]. В последнее время появились новые данные, касающиеся развития атеросклероза у больных акромегалией. Так, А. Colao и соавт. не выявили увеличения количества атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных акромегалией по сравнению с контрольной группой [24]. Интересные данные получили японские ученые [67]. Средняя толщина стенок сонных артерий (интимы и меди) по данным В-модальной ультрасонографии высокого разрешения у больных акромегалией оказалась меньше, чем можно было бы ожидать, исходя

из имеющихся у них факторов риска атеросклероза, и меньше, чем в контрольной группе лиц, не страдающих акромегалией, но имеющих такие же факторы риска. Однако у 48% больных выявлялись утолщение и(или) атеросклеротические поражения артерий. Больные акромегалией без поражения сосудистой стенки характеризовались более высоким уровнем ИРФ-1 в крови и меньшей распространенностью артериальной гипертонии по сравнению с больными с пораженными артериями. Авторы считают, что высокий уровень ИРФ-1 может предохранять некоторых больных акромегалией от развития у них атеросклеротических поражений сосудов.

Характеризуя дисгормональные нарушения, возникающие при акромегалии, следует подчеркнуть важность лечения у больных гипогонадизма и гипотиреоза. Некомпенсированный дефицит половых и тиреоидных гормонов может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на метаболизм миокарда и весь обмен веществ в организме. В настоящее время большой интерес у исследователей вызывает изучение роли лептина (гормона жировой ткани) в развитии сердечно-сосудистой патологии при многих эндокринных и неэндокринных заболеваниях, в том числе при акромегалии. Так, сообщается о возможном участии этого гормона в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, эссенциальной гипертонии, метаболического синдрома [35, 46, 54]. Следует заметить, что эти данные весьма противоречивы. Тем не менее в ряде работ продемонстрирована независимая от АД положительная связь концентрации лептина в крови с геометрией левого желудочка [69, 70] и высоким риском инфаркта миокарда [79]. Однако развитие этих нарушений связывается главным образом с повышенным уровнем лептина в крови, при акромегалии же, напротив, по мнению большинства исследователей, наблюдается снижение его содержания по сравнению с таковым у здоровых лиц. В эксперименте показано, что ГР непосредственно взаимодействует с жировой тканью и подавляет экспрессию мРНК лептина в висцеральной жировой ткани крыс [42]. Известно, что при акромегалии общее содержание жира в организме уменьшается вследствие липолитического действия ГР. Тем не менее, по некоторым данным, снижение уровня лептина при акромегалии объясняется не только уменьшением массы жировой ткани, возможно существование и других, пока неизученных механизмов этого процесса [62]. В результате изучения особенностей секреции лептина при акромегалии установлено, что половые различия в концентрации и суточный ритм лептина сохраняются, и нормализация содержания ГР и ИРФ-1 после лечения заболевания приводит к восстановлению его уровней до нормальных значений как у мужчин, так и у женщин. [26]. Выраженные колебания концентрации лептина в процессе лечения акромегалии послужили стимулом для изучения его как маркера активности заболевания при наблюдении за больными, однако при сравнении с ИРФ-1 его использование было признано нецелесообразным [71]. Итак, каким образом лептин может вносить вклад в патогенез сердечно-сосуди-

стой патологии при акромегалии? Установлено, что этот гормон в организме оказывает прессорное и депрессорное действие на АД. К последнему относятся, в частности, его натрийуретический эффект, стимуляция синтеза и высвобождения из эндотелия оксида азота, оказывающего расширяющее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Таким образом, снижение уровня лептина может приводить к недостаточности его депрессорного действия. Это сопровождается задержкой в организме натрия (наряду с аналогичным действием ГР), снижением продукции оксида азота, возникновением гипervолемии и повышением периферического сосудистого сопротивления. Хотя участие лептина в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при акромегалии в настоящее время не доказано, можно полагать, что уточнение кардиологических аспектов его действия в ближайшем будущем поможет выяснить истинную роль гормона в этом процессе.

Завершая обсуждение роли нарушений обмена веществ в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии, следует отметить, что у многих больных можно выявить одновременное существование нескольких обменных и сердечно-сосудистых нарушений, таких как дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, повышение уровней мочевой кислоты и фибриногена. В настоящее время сочетание этих нарушений, называемое метаболическим синдромом, рассматривается исследователями в качестве одной из ведущих причин возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при многих заболеваниях.

Большинство авторов сообщают об обратимости, по крайней мере частичной, сердечно-сосудистых нарушений после успешного лечения акромегалии [22, 77]. Так, в 1 наблюдении лечение октреотидом в дозе 300 мкг в день 59-летней больной в течение 4 нед привело к сокращению числа мультифокальных преждевременных желудочковых комплексов с 24 277 до 2 062 за 24 ч по данным холтеровского мониторирования ЭКГ [81]. В другом наблюдении однократная внутримышечная инъекция ланреотида в дозе 30 мг сопровождалась значительным снижением систолического АД и ЧСС уже на 7-й день после инъекции. На 14-й день отмечалось увеличение фракции выброса левого желудочка, улучшение показателей его диастолической функции, увеличение объема выполняемой нагрузки [55]. Результаты проспективных исследований также свидетельствуют о том, что при стабильной супрессии ГР значительно улучшаются структурные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы [23]. В этом исследовании продемонстрировано, что через 5 лет после аденомэктомии с последующим лечением октреотидом или без него у больных, достигших ремиссии заболевания, наблюдается значительное снижение ЧСС в покое и улучшение сократительной функции левого желудочка на пике нагрузки. В другом исследовании эти авторы сообщили, что лечение сандостатином ЛАР в течение 6 мес привело к уменьшению массы левого желудочка у всех обследо-

ванных и к исчезновению гипертрофии миокарда левого желудочка у 6 из 11 больных, страдавших ею до лечения [21].

С точки зрения обратного развития сердечно-сосудистой патологии предпочтительным методом лечения акромегалии является хирургическое лечение. G. Minniti и соавт. показали, что успешная аденомэктомия уже через несколько месяцев сопровождается снижением индекса массы миокарда левого желудочка, улучшением показателей диастолической функции, значительным снижением систолического АД и восстановлением суточного ритма АД по данным суточного мониторирования АД [61]. С другой стороны, медленное снижение уровня ГР после лучевой терапии не предотвращает развития сердечно-сосудистых осложнений. A. Baldwin и соавт. за период наблюдения больных акромегалией после лучевого лечения (в среднем 10 лет) выявили значительный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных (инфаркта миокарда, аритмий, гипертонии, макроангиопатий, сердечной недостаточности, электрокардиографических нарушений) [11]. В конце наблюдения у 6 из 11 больных развилась кардиомегалия. Следует отметить, что ряд авторов сообщают об отсутствии динамики сердечно-сосудистых нарушений у больных акромегалией после достижения ремиссии заболевания [41, 83]. Это связано главным образом с развитием обратимых нарушений (обширного фиброза, выраженной дилатации полостей сердца, застойной сердечной недостаточности и т. д.)

В последнее время все большую популярность приобретают исследования влияния симптоматического кардиологического лечения на динамику сердечно-сосудистой патологии после радикального лечения акромегалии. Подчеркивая важнейшее значение адекватного кардиологического ведения больных после достижения ремиссии заболевания, необходимо заметить, что наблюдаемые при этом положительные изменения со стороны массы миокарда, функциональных показателей деятельности сердца, уровней АД могут объясняться не влиянием изучаемого лекарственного средства, а стабильным снижением ГР в крови. Таким образом, следует с осторожностью относиться к выводам о влиянии того или иного кардиологического препарата на процесс обратного развития сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии.

Поскольку универсальных методов лечения акромегалии в настоящее время не существует [4], проблему сердечно-сосудистой патологии при акромегалии следует признать далекой от разрешения. Наглядной иллюстрацией сказанному могут послужить результаты Новозеландского ретроспективного исследования, основанного на анализе историй болезни 151 больного акромегалией и гигантизмом [74]. Самым главным фактором, влияющим на выживаемость больных, в этом исследовании оказался уровень ГР, достигнутый в процессе лечения. В ближайшем будущем путь к снижению сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании лежит через создание новых высокоэффективных и доступных лекарственных средств, совершенствование существующих хирургических и лу-

чевых методов лечения, которые могли бы обеспечить быстрое и стабильное снижение уровня ГР в крови. Хотя участие ГР в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии в настоящее время не подвергается сомнению, большинство исследователей считают этот процесс многофакторным. Кроме длительной гиперсекреции ГР, факторами, способствующими прогрессированию сердечно-сосудистой патологии при акромегалии, считаются возраст, длительный анамнез болезни, сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов, некомпенсированный дефицит тиреоидных и половых гормонов, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. Рационально воздействуя на некоторые из этих факторов, эндокринологи и кардиологи уже сегодня могут существенно улучшить прогноз и качество жизни больных акромегалией.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002.
- Баранов В. Л. Патогенез, диагностика и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы у больных симптоматическими артериальными гипертензиями эндокринного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1997.
- Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: Учебник. — М., 2000.
- Кадин Д. В. Состояние миокарда у больных некоторыми симптоматическими гипертензиями до и в различные сроки после хирургического лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1998.
- Кандарян Г. Г. Состояние сердечно-сосудистой системы при акромегалии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
- Марова Е. И. // Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
- Молинослова Н. Н. Роль соматотропина и гормонов поджелудочной железы в генезе нарушений углеводного обмена при акромегалии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
- Шустов С. Б. Кардиологические и эндокринные аспекты симптоматических артериальных гипертензий: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1993.
- Arosio M., Sartore G., Rossi C. et al. // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 151, N 2. — P. 551–557.
- Baldwin A., Cundy T., Butler J. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1985. — Vol. 108. — P. 26–30.
- Barros L., Paiva I., Rodrigues D. et al. // *Acta Med. Port.* — 1997. — Vol. 10, N 1. — P. 15–18.
- Beentjes J., van Tol A., Sluiter W. Dullaart R. P. // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 153, N 2. — P. 491–498.
- Bezante G., Pestelli S., Gnecco G. et al. // *Minerva Cardioangiolog.* — 1990. — Vol. 38, N 1–2. — P. 11–16.
- Bondanelli M., Ambrosio M., Franceschetti P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 2458–2467.
- Camacho-Hubner C. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2000. — Vol. 10. — Suppl. B. — P. S125–S129.
- Cavalli G., De Gregorio C., Nicosia S. et al. // *Ann. Ital. Med. Int.* — 1992. — Vol. 7, N 3. — P. 141–147.
- Ciulla M., Arosio M., Barelli M. et al. // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, N 12, Pt 2. — P. 1965–1969.
- Colao A., Cuocolo A., Marzullo P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 17–23.
- Colao A., Baldelli R., Marzullo P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 193–199.
- Colao A., Marzullo P., Ferone D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3132–3140.
- Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 54, N 2. — P. 137–154.
- Colao A., Cuocolo A., Marzullo P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 4. — P. 1551–1557.
- Colao A., Spiezia S., Cerbone G. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 54, N 4. — P. 515–524.
- Cuocolo A., Nicolai E., Fazio S. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36, N 2. — P. 196–201.
- Damjanovic S., Petakov M., Raicevic S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 147–154.
- Ezzat S., Forster M., Berchtold P. et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 1994. — Vol. 73, N 5. — P. 233–240.
- Fazio S., Cittadini A., Sabatini D. et al. // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14, N 1. — P. 26–33.
- Fazio S., Cittadini A., Cuocolo A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 441–446.
- Fazio S., Cittadini A., Sabatini D. et al. // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, N 2. — P. 340–347.
- Fazio S., Cittadini A., Biondi B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 179–182.
- Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M. et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99, N 11. — P. 1426–1434.
- Gallanti G., Cappelli B., Diricatti G. et al. // *Ann. Ital. Med. Int.* — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 27–32.
- Gyongyosi M., Valkusz Z., Varga A. et al. // *Orv. Hetil.* — 1995. — Vol. 136, N 29. — P. 1539–1544.
- Hall J., Hildebrandt D., Kuo J. // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, N 6, Pt 2. — P. 103S–115S.
- Harris A. *Acromegaly and Its Management*. — Philadelphia, 1996. — P. 175.
- Hashimoto K., Yamanaka M., Uchida H. et al. // *Masui*. — 1997. — Vol. 46, N 7. — P. 951–954.
- Herrmann B., Bruch C., Saller B. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55, N 2. — P. 201–207.
- Ho K., O'Sullivan A., Hoffman D. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43. — Suppl. — P. S57–S63.
- Hradec J., Marek J., Petrusek J. // *Cor Vasa*. — 1988. — Vol. 30, N 3. — P. 186–199.
- Hradec J., Marek J., Kral J. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72, N 2. — P. 205–210.
- Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M. et al. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 161, N 3. — P. 511–516.
- Jaffrain-Rea M., Moroni C., Baldelli R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 54, N 2. — P. 189–195.
- Kahaly G., Olshausen K., Mohr-Kahaly S. et al. // *Eur. Heart J.* — 1992. — Vol. 13, N 1. — P. 51–56.
- Kasayama S., Otsuki M., Takagi M. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 52, N 5. — P. 549–555.
- Kokot F., Adamczak M., Wiecek A., Cieplik J. // *Kidney Blood Press. Res.* — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 154–160.
- Kraatz C., Benker G., Weber F. et al. // *Klin. Wschr.* — 1990. — Bd 68, N 12. — S. 583–587.
- Legrand V., Beckers A., Pham V. et al. // *Eur. Heart J.* — 1994. — Vol. 15, N 9. — P. 1286–1289.
- Lombardi G., Colao A., Marzullo P. et al. // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 155. — Suppl. 1. — P. S33–S37; (Discussion P. S39).
- Lopez-Velasco R., Escobar-Morreale H., Vega B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 1047–1053.
- Maffei P., Corfini A., de Carlo E. et al. // *Cardiology*. — 1995. — Vol. 86, N 2. — P. 114–119.
- Maison P., Demolis P., Young J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 53, N 4. — P. 445–451.
- Maldonado G., Escobar-Morreale H., Ortega H. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 313–319.
- Mallamaci F., Cuzzola F., Tripepi G. et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, N 8. — P. 914–920.
- Manelli F., Desenzani P., Boni E. et al. // *Pituitary*. — 1999. — Vol. 2, N 3. — P. 205–210.
- Marin F., Pico A., Martinez J. et al. // *Med. Clin. (Barcelona)*. — 1996. — Vol. 107, N 9. — P. 326–330.
- Marin F., Pico A., Martinez J. et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 37–42.
- Matturri L., Varesi C., Nappo A. et al. // *Minerva Med.* — 1998. — Vol. 89, N 7–8. — P. 287–291.
- Mercuro G., Zoncu S., Colonna P. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 143, N 3. — P. 363–369.
- Minniti G., Jaffrain-Rea M., Moroni C. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 101–106.
- Minniti G., Moroni C., Jaffrain-Rea M. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 307–313.
- Miyakawa M., Tsushima T., Murakami H. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3476–3479.

63. Mohamed A., Yusoff K., Muttalif A., Khalid B. // *Med. J. Malaysia*. — 1999. — Vol. 54, N 3. — P. 338–345.
64. Morvan D., Komajda M., Grimaldi A. et al. // *Eur. Heart J.* — 1991. — Vol. 12, N 6. — P. 666–672.
65. Ohtsuka H., Komiya I., Aizawa T., Yamada T. // *Endocr. J.* — 1995. — Vol. 42, N 6. — P. 781–787.
66. Ohtsuka G., Aomi S., Koyanagi H. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 64, N 2. — P. 390–393.
67. Otsuki M., Kasayama S., Yamamoto H. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 54, N 6. — P. 791–796.
68. Ozbey N., Oncul A., Bugra Z. et al. // *Endocrinol. Invest.* — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 305–311.
69. Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M. et al. // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1047–1052.
70. Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M. et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, N 2. — P. 114–120.
71. Paramo C., Fluiters E., de la Fuente J. et al. // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50, N 9. — P. 1117–1121.
72. Patel Y., Ezzat S., Chik C. et al. // *Clin. Invest. Med.* — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 172–187.
73. Pietrobelli D., Akopian M., Olivieri A. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — Vol. 15, N 9. — P. 601–605.
74. Rajasoorya C., Holdaway I., Wrightson P. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 95–102.
75. Rose D., Clemmons D. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2002. — Vol. 12, N 6. — P. 418–424.
76. Sacca L., Cittadini A., Fazio S. // *Endocr. Rev.* — 1994. — Vol. 15, N 5. — P. 555–573.
77. Silverman B., Friedlander J. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131, N 1, Pt 2. — P. S70–S74.
78. Simo R., Mesa J., Obiols G. et al. // *Int. J. Card. Imag.* — 1987. — Vol. 2, N 3. — P. 161–164.
79. Soderberg S., Ahren B., Jansson J. et al. // *J. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 246, N 4. — P. 409–418.
80. Stewart P. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11, N 4. — P. 128–132.
81. Suyama K., Uchida D., Tanaka T. et al. // *Endocr. J.* — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. S73–S75.
82. Tan K., Shiu S., Janus E., Lam K. // *Atherosclerosis*. — 1997. — Vol. 129, N 1. — P. 59–65.
83. Terzolo M., Avonto L., Matrella C. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 613–620.
84. Terzolo M., Matrella C., Boccuzzi A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 48–54.
85. Volterrani M., Giustina A., Manelli F. et al. // *Ital. Heart J.* — 2000. — Vol. 1, N 11. — P. 732–738.

Поступила 10.01.03

© В. В. ФАДЕЕВ, 2004

УДК 616.441-008.64-053.8-07-08

В. В. Фадеев

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Об актуальности проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей всех специальностей говорить не приходится. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10–12% [16]. В последнее десятилетие появилось большое число работ, посвященных проблеме гипотиреоза, которые преобразили наши взгляды на всю патологию щитовидной железы (ЩЖ). В первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику современных препаратов тиреоидных гормонов. Действительно, на фоне относительно малообременительного приема этих препаратов гипотиреоз становится для пациента по сути не болезнью, а образом жизни, который практически не подразумевает особых ограничений. Так, гипотиреоз, по современным представлениям, перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения болезни Грейвса и терапии ^{131}I , фактически став их целью. Наряду с этим гипотиреоз остается единственным неопровержимым и жизненно необходимым показанием к назначению препаратов тиреоидных гормонов. При отсутствии гипотиреоза назначение этих препаратов либо имеет альтернативу, либо признается не всеми исследователями в качестве лечения выбора.

Диагностика и скрининг гипотиреоза

Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции ЩЖ, проста, весьма конкретна и доступна. Она подразумевает опреде-

ление уровня ТТГ и T_4 , при этом обнаружение изолированного повышения содержания ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременно повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4 — о явном или манифестном гипотиреозе. Значительно большую проблему представляет собой определение показаний к проведению этого исследования, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже "явные симптомы" могут не найти подтверждения при гормональном исследовании, наряду с этим явный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно. Если говорить о субклиническом гипотиреозе, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподозрить. Сопоставив эти факты с тем, что, по данным многих проспективных исследований, даже субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия [1], возникнет закономерный вопрос о целесообразности широкого использования гормонального исследования у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, т. е. о скрининге гипотиреоза у взрослых. Эту концепцию поддерживают получившие большой резонанс рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации 2000 г. Последняя рекомендует скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом в 5 лет [10]. Если обратиться к тексту этих рекомендаций, то необходимость скрининга обосновывается тем, что он отвечает общим критериям, которые определяют целесообразность популяционного скрининга.