



Гормон роста в лечении хронической сердечной недостаточности

И.З. Бондаренко, О.В. Шпагина

Адрес для переписки: Ирина Зиятовна Бондаренко, iz_bondarenko@mail.ru

Назначая терапию пациентам с тяжелыми стадиями хронической сердечной недостаточности, следует помнить об основных положениях российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания, опубликованных в 2013 г.

В них, в частности, сказано: «В каждом клиническом случае врач вправе сделать самостоятельный выбор: целесообразно ли точно следовать рекомендациям, или с учетом существующих факторов требуется выбрать иное решение, отличное от усредненного подхода. Высшим критерием такого выбора должна оставаться польза для конкретного пациента».

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, гормон роста, ремоделирование сердечной мышцы, соматропин

За последние 10–15 лет лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпело серьезные изменения. В стандартные схемы лечения входят ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ), бета-адреноблокаторы. При тяжелых стадиях ХСН все активнее применяются и нефармакологические вмешательства: ресинхронизирующая терапия, имплантация кардиовертера дефибриллятора, трансплантация сердца [1]. Тем не менее более

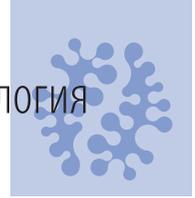
1/3 пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения II–III стадии согласно Классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) умирают в течение трех – пяти лет [2].

Как известно, постоянная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) согласно нейрогуморальной концепции развития ХСН приводит к формированию гипертрофии сердечной мышцы. При

естественном течении заболевания прогрессируют дилатация камер сердца и истончение всех стенок, на фоне снижения сократительных возможностей миокарда развивается систолическая дисфункция левого желудочка [3]. Антагонисты РААС и СНС, то есть ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов, а также современные селективные бета-адреноблокаторы замедляют процессы ремоделирования сердечной мышцы, поэтому востребованы в лечении ХСН. В то же время проблема низкой продолжительности жизни и риск внезапной смерти у пациентов с ХСН не утрачивают актуальности.

Свыше 15 млн россиян страдают ХСН. Из них более 2 млн имеют III–IV функциональный класс недостаточности кровообращения [1]. У таких пациентов отмечается низкое качество жизни вследствие прогрессирующей одышки вплоть до ортопноэ и крайне ограниченная повседневная физическая активность.

ХСН является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. При терминальной стадии развивается кардиальная кахексия, которая выражается в экстремальном снижении веса, тяжелых метаболических нару-



шениях. Вариантом ХСН, трудно поддающимся лечению, является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Одной из вероятных причин ее развития считают длительный дефицит эндогенного гормона роста (ГР) [4].

Возрастной дефицит ГР у взрослых людей ассоциирован с множеством структурных и метаболических нарушений, в частности со снижением мышечной массы тела и минеральной плотности костной ткани. Характерны также формирование абдоминального ожирения и изменение липидного профиля с повышенным уровнем атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности [5]. ГР, будучи одним из основных регуляторов процессов метаболизма, оказывает на различные ткани и органы как прямой, так и опосредованный эффект с помощью периферического посредника – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Последний представляет собой пептидный гормон, напоминающий по строению инсулин и активно участвующий в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце. До 80% циркулирующего ИФР-1 связано с ИФР-связывающим протеином – ИФРСР-3. Основное количество ИФР-1 синтезируется в клетках печени под действием ГР. Однако существуют и другие виды клеток, вырабатывающих ИФР-1 и имеющих к нему рецепторы, в частности кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Количество рецепторов к ИФР-1 в эндотелии сосудов больше, чем рецепторов к инсулину [6]. Действие ГР на сердце осуществляется за счет восстановления уровня экспрессии так называемой Ca^{2+} -АТФазы, которая отвечает за развитие миофибрилл в саркоплазматическом ретикулуме миокарда (рисунок). Это ведет к коррекции структурных изменений: увеличиваются толщина стенок и общая масса миокарда, улучшается насосная функция сердца.

ГР как дополнительное медикаментозное вмешательство у паци-

ентов с ХСН был применен более 20 лет назад. Первые клинические результаты о его влиянии на сократимость миокарда получены L. Thuesen и соавт. [7], которые использовали эхокардиографию (ЭхоКГ) для демонстрации усиления сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у молодых добровольцев. Им подкожно вводили соматропин в течение семи дней. S. Genth-Zotz и соавт. [8] включили в исследование пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения II–III стадии, находившихся на стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами, сердечными гликозидами. Всем пациентам ранее проводились реваскуляризирующие вмешательства на коронарных артериях, однако фракция выброса ЛЖ не превышала 40%. ГР вводили в дозе 2 МЕ (международные единицы) в день. Помимо ЭхоКГ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) для измерения конечного диастолического объема ЛЖ и толщины его задней стенки, а также спироэргометрию на тредмиле для оценки толерантности к физической нагрузке. После введения в схему лечения соматотропного гормона возрастала толерантность к физической нагрузке и максимальное потребление кислорода, отмечались позитивные сдвиги в структуре сердечной мышцы: снижался конечный диастолический объем ЛЖ и увеличивалась толщина истонченной задней стенки ЛЖ, что сопровождалось уменьшением функционального класса ХСН.

При этом фракция выброса ЛЖ существенно не изменялась. Через три месяца после отмены лечения достоверно нарастали клинические проявления заболевания: ХСН возвращалась к прежней стадии. Остальные показатели существенно не изменялись.

S. Fazio и соавт. в 1996 г. использовали ГР для лечения ДКМП [9]. В ходе данного исследования мониторировали уровень ИФР-1. Семь пациентов с III и IV стадией ХСН принимали соматотропный гормон в дозе 14 МЕ в неделю в течение трех месяцев с контролем исследуемых показателей через три месяца. За период наблюдения уровень ИФР-1 в сыворотке крови вырос вдвое, но исследователи не прокомментировали эти данные. Произошли позитивные изменения в структуре сердечной мышцы в виде увеличения массы миокарда и снижения конечного диастолического объема ЛЖ, повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась стадия недостаточности кровообращения. Изменения сохранялись в среднем от трех до четырех месяцев после отмены лечения. Именно это исследование позволило сделать вывод о возможности применения ГР для коррекции ХСН у больных с ДКМП.

В 1998 г. K. Ostersiel спланировал целенаправленное мониторирование уровня ИФР-1, когда проводил рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности ГР у 50 пациентов с ДКМП, осложненной III и IV стадией ХСН [10]. Через три месяца уровень ИФР-1 увеличился на 70%,



! Восстановление уровня экспрессии Ca^{2+} -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме миокарда

Рисунок. Влияние гормона роста на структуру сердечной мышцы

Эндокринология



масса миокарда – на 27%. При этом не изменились фракция выброса ЛЖ, уровень артериального давления, а также толерантность к физической нагрузке. Исследователь предположил, что увеличение массы миокарда ЛЖ тесно связано с увеличением концентрации ИФР-1. Чтобы подтвердить данное предположение, A. Guistina и соавт. [11] вводили пациентам ГР непрерывно в течение 24 часов внутривенно в дозе 0,1 МЕ/кг с трехкратным мониторингом ИФР-1 в течение трех суток. Исследователи исходили из того, что период полувыведения эндогенного ГР очень короткий, поскольку его секреция происходит спонтанно, обычно в ночное время. Время полувыведения ИФР-1, напротив, намного длиннее и его концентрация в течение дня существенно не меняется. В связи с этим забор крови для определения эндогенной секреции ГР согласно физиологическому ритму осуществлялся каждые 20 минут с 22.00 до 6.00. ИФР-1 измеряли дважды – в начале исследования и через 24 часа. 12 пациентов были отобраны в зависимости от стадии ХСН: больным с фракцией выброса ЛЖ менее 35% проводили катетеризацию правых отделов сердца (гемодинамические показатели оценивались в течение 48 часов). Авторы показали, что внутривенная инфузия ГР в течение суток существенно увеличивает сократимость миокарда и снижает сосудистое сопротивление. Причем эти изменения регистрировались уже через 4 часа после начала инфузии и сохранялись длительное время после прекращения лечения.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы. Во-первых, улучшение функции миокарда не обязательно связано с развитием его компенсаторной гипертрофии. Во-вторых, у пациентов с низким исходным уровнем ИФР-1 при введении ГР отмечается менее выраженное повышение ИФР-1 и, вероятно, более слабый гемодинамический ответ. То есть эффективность терапии

у больных ХСН зависит от исходного уровня ГР и ИФР-1. Возможно, не стоит ожидать серьезного улучшения при применении ГР у пациентов с ХСН, имеющих низкий уровень ИФР-1.

Благодаря результатам нескольких крупных клинических исследований последних лет значительно вырос интерес к соматотропному гормону как вспомогательному средству в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2012 г. в Бостоне (США) завершилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого оценивали влияние ГР на строение тела и маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с абдоминальным ожирением. 79 женщин в предменопаузе в течение шести месяцев получали терапию ГР в дозе $1,7 \pm 0,1$ мг/день. Стандартное отклонение от среднего (повышение) ИФР-1 составило от $-1,7 \pm 0,08$ до $-0,1 \pm 0,3$. Результаты показали, что терапия ГР снижала количество общего абдоминального и висцерального жира, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). При этом повышалась тощая масса тела, улучшался липидный профиль: уменьшалась концентрация апоВ и соотношение апоВ/ЛПНП, белков, отвечающих за быстрое прогрессирование атеросклероза, по сравнению с группой плацебо [12].

На сегодняшний день до 40% пациентов с ХСН имеют дефицит соматотропного гормона. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности заместительной терапии ГР у пациентов с ХСН, исходно имевших его дефицит [13]. Из 158 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет было отобрано 56 пациентов, которые получали или препарат соматотропного гормона (первая группа), или оптимальную медикаментозную терапию (вторая группа). Критерии включения были следующими:

- ✓ наличие дефицита ГР, подтвержденного тестом с аргинином;
- ✓ недостаточность кровообращения II–IV функционального класса (по классификации NYHA);
- ✓ фракция выброса ЛЖ менее 40%;
- ✓ конечный диастолический объем ЛЖ более 60 мл;
- ✓ клиническая стабильность на момент включения в исследование.

В исследование не включались пациенты со злокачественными опухолями, активными стадиями эндокардита, миокардита, гепатита, а также с острым инфарктом миокарда. Период наблюдения составил четыре года. Основным критерием оценки эффективности являлась динамика максимальной поглощения кислорода при тредмил-тесте, дополнительными – фракция выброса ЛЖ, индекс конечного систолического объема ЛЖ, концентрация в сыворотке N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP – pro-hormone brain-type natriuretic peptide), отражающего тяжесть ХСН.

Все 17 пациентов, рандомизированных в группу ГР, завершили исследование, тогда как из группы стандартной медикаментозной терапии таковых насчитывалось 14 человек (трое пациентов умерло от декомпенсации ХСН). В первой группе достоверно возросли толерантность к физической нагрузке ($p \leq 0,001$) и максимальный объем потребляемого кислорода ($7,1 \pm 0,6$ против $1,8 \pm 0,5$ мл/кг/мин). Фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась у пациентов, получавших ГР. В то же время во второй группе насосная функция сердца ухудшилась (динамика фракции выброса соответственно $10 \pm 3\%$ против $-2 \pm 5\%$, $p = 0,005$). Уменьшение стадии ХСН в первой группе нашло отражение и в снижении уровня NTproBNP (с $4,7 \pm 0,7$ до $2,4 \pm 0,7$ мг/мл, $p \leq 0,001$). Во второй группе этот показатель увеличился (с $4,9 \pm 0,4$ до $5,9 \pm 0,5$ мг/мл, $p = 0,002$).



Авторы исследования сделали вывод, что заместительная терапия ГР замедляет прогрессирование ХСН у пациентов, исходно имеющих недостаточность соматотропного гормона. Это означает, что таким пациентам требуется изменение терапевтического подхода, направленного на компенсацию недостаточности кровообращения. В настоящее время продолжается многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ИФР-1 в качестве патогенетической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый коронарный синдром и экстренное стентирование коронарных артерий, – RESUS-AMI. Пациентам с ИБС после проведения реваскуляризирующих операций на сердце интракоронарно однократно вводят препараты рекомбинантного человеческого ИФР-1 (меказермин) в различных дозах или плацебо. Целью исследования является оценка эффективности ИФР-1 для профилактики развития ХСН у тяжелых коронарных пациентов с инфарктом миокарда [14]. Набор пациентов для участия в данном исследовании планируется завершить в ноябре 2014 г. Остается малоизученным влияние возрастного дефицита ГР на патогенез развития ИБС при ожирении. J.D. Carmichael и соавт. [15] оценивали связь между секрецией ГР, измеренной с помощью соматотропин-аргининового теста, маркерами сердечно-сосудистого риска и степенью центрального ожирения. Установлено, что пик секреции ГР в ответ на соматотропин-аргининовую стимуляцию в группе пациентов в возрасте 50–90 лет тесно связан с уровнями глюкозы натощак и инсулина, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией липотропных высокоплотности, триглицеридов, а также количеством висцерального и периферического жира. Прогностическая значимость ГР и ИФР-1 при оценке сердечно-сосудистого риска изучалась у пациентов с избыточным весом

и ожирением 1-й степени в Эндокринологическом научном центре (г. Москва). В исследование было включено 75 мужчин (средний возраст $55,31 \pm 6,32$ года) с избыточной массой тела или ожирением 1-й степени (средний ИМТ $28,69 \pm 3,6$ кг/м²). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В первую группу вошли 45 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ и подтвержденной ИБС II–III функционального класса по NYHA. Всем пациентам первой группы была проведена коронароангиография, выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий: однососудистое поражение у 13 человек, двух- и трехсосудистое поражение – у семи и 25 человек соответственно. Во вторую группу вошло 30 мужчин, у которых ИБС исключалась с помощью тредмил-теста (протокол В. BRUCE). Группы были сопоставимы по основным

клиническим и демографическим характеристикам. В этой группе проводилась МСКТ (Toshiba), определялся индекс коронарного кальция по шкале А. Agatston. В исследование не включались пациенты с ИМТ > 35 кг/м², сахарным диабетом, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, ХСН III функционального класса по NYHA, хронической болезнью почек начиная с 2–3-й стадии. У пациентов с ИБС отличались показатели патологического ремоделирования сердечной мышцы: конечный диастолический и систолический объем ЛЖ были достоверно ниже – $110,1 \pm 30,3$ и $92,3 \pm 21,1$ мл, $49,23 \pm 18,9$ и $38,2 \pm 9,34$ мл ($p = 0,008$ и $p = 0,003$ соответственно). Достоверно ниже была и фракция выброса ЛЖ – $56,2 \pm 6,55\%$ и $59,7 \pm 3,85\%$ ($p = 0,001$). Уровни ИФР-1 в обеих группах не различались. Уровень ГР у пациентов с ИБС был достоверно ниже ($p = 0,046$) (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов первой и второй групп по традиционным факторам риска развития ИБС

Показатели	Первая группа (n = 45)	Вторая группа (n = 30)	p
Возраст, лет	$56,4 \pm 6,29$	$53,6 \pm 6,1$	0,064
ИМТ, кг/м ²	$28,69 \pm 3,69$	$28,68 \pm 3,52$	0,998
Артериальное давление, мм рт. ст.	$124 \pm 10,18/80 \pm 4,59$	$128 \pm 9/83 \pm 6,81$	0,081/0,136
Объем талии/объем бедер	$0,98 \pm 0,09$	$1 \pm 0,06$	0,493
Ожирение 1-й стадии, %	37,2	38,5	0,917
Избыточная масса тела, %	44,2	53,8	0,436
Окружность талии, см	$102 \pm 14,6$	$103 \pm 13,3$	0,841
Нарушение толерантности к глюкозе, %	48,3	35	0,356
Артериальная гипертензия, %	76,5	63,2	0,302
Длительность артериальной гипертензии, лет	$6,16 \pm 6,57$	$5,63 \pm 6,7$	0,59
Курение, %	67,6	45,5	0,095
Фибриноген	$3,96 \pm 0,95$	$3,08 \pm 0,8$	0,003

Таблица 2. Уровень ГР и ИФР-1 у пациентов с ИБС и без ИБС

Показатели	Первая группа	Вторая группа	p
ГР, нг/мл	$0,128 \pm 0,143$	$0,156 \pm 0,104$	0,046
ИФР-1, нг/мл	$222,31 \pm 67,74$	$198,39 \pm 57,76$	0,103

эндокринология



Как известно, миокард и эндотелий сосудов экспрессируют рецепторы как для ГР, так и для ИФР-1, что позволяет предположить прямое действие ИФР-1 и ГР на сердечно-сосудистую систему. ИФР-1 является основным, но не единственным посредником ГР. Например, ГР стимулирует протоонкоген (с-мус)

в различных тканях, а также фактор роста тромбоцитов в сердце, обладающий выраженным кардиопро-активным действием [16]. В связи с этим можно предположить, что дефицит ГР усугубляет патологическое ремоделирование сердечной мышцы у пациентов с высоким функциональным классом ИБС.

Данные литературы и результаты собственного исследования подтверждают значимость воздействия на уровни гормона роста как для профилактики, так и для лечения хронической сердечной недостаточности. Эта тема требует дальнейших исследований. ☼

Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013.
2. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // Lancet. 2003. Vol. 362. № 9386. P. 767–771.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20. № 1. P. 248–254.
4. Frustaci A., Gentiloni N., Russo M.A. Growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 9. P. 672–673.
5. Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.A. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 2. P. 382–395.
6. Chisalita S.I., Arnqvist H.J. Insulin-like growth factor I receptors are more abundant than insulin receptors in human micro- and macrovascular endothelial cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 286. № 6. P. E896–E901.
7. Thuesen L., Christiansen J.S., Sørensen K.E. et al. Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man. An echocardiographic study // Dan. Med. Bull. 1988. Vol. 35. № 2. P. 193–196.
8. Genth-Zotz S., Zotz R., Geil S. et al. Recombinant growth hormone therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: effects on hemodynamics, left ventricular function, and cardiopulmonary exercise capacity // Circulation. 1999. Vol. 99. № 1. P. 18–21.
9. Fazio S., Sabatini D., Capaldo B. et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 13. P. 809–814.
10. Osterziel K.J., Strohm O., Schuler J. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9111. P. 1233–1237.
11. Giustina A., Volterrani M., Manelli F. et al. Endocrine predictors of acute hemodynamic effects of growth hormone in congestive heart failure // Am. Heart. J. 1999. Vol. 137. № 6. P. 1035–1043.
12. Bredella M.A., Lin E., Brick D.J. et al. Effects of GH in women with abdominal adiposity: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 166. № 4. P. 601–611.
13. Cittadini A., Marra A.M., Arcopinto M. et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study // JACC Heart Fail. 2013. Vol. 1. № 4. P. 325–330.
14. Clinicaltrials.gov/tp://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01438086?term=RESUS+AMI&rank=1.
15. Carmichael J.D., Danoff A., Milani D. et al. GH peak response to GHRH-arginine: relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50–90 // Clin. Endocrinol. 2006. Vol. 65. № 2. P. 169–177.
16. Hsieh P.C.H., MacGillivray C., Gannon J. et al. Local controlled intramyocardial delivery of platelet-derived growth factor improves postinfarction ventricular function without pulmonary toxicity // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 637–644.

Growth Hormone in the Treatment of Chronic Heart Failure

I.Z. Bondarenko, O.V. Shpagina

Endocrinology Research Center

Contact person: Irina Ziyatovna Bondarenko, iz_bondarenko@mail.ru

According to Russian National Recommendation on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2013), “in any patient with chronic heart failure, physician’s responsibility is to choose therapy – either clinical guidelines-based, or different – which most closely responds to patient’s needs.”

Key words: chronic heart failure, dilative cardiomyopathy, growth hormone, remodeling of the heart muscle, somatropin