

# Эндокринные механизмы модуляции сердечной деятельности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: роль гормона роста

И.И. Дедов, И.З. Бондаренко, О.Б. Безлепкина

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на успешные достижения в лечении пациентов с ХСН, продолжительность их жизни в сравнении с другими заболеваниями сердца остается самой низкой, а риск внезапной смерти самым высоким. В последние годы появились данные об особенной роли гормона роста (ГР) в развитии сердечно-сосудистой патологии, а также о его возможностях в лечении терминальной стадии недостаточности кровообращения. В статье отражен обзор наиболее известных в этой области исследований. *Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, гормон роста.

**Resume.** Chronic heart failure (CHF) is a complication of most cardiovascular diseases. Despite of the last achievements in pharmacotherapy, life expectancy in patients with CHF remains to be the lowest, and the risk of sudden death is the highest. The last 20 years stressed the importance of growth hormone role in the development of cardiovascular disease, and its potential in treatment of terminal CHF. This article reviews the most well-known research conducted in this area. *Key words:* congestive heart failure, growth hormone.

Несмотря на последние достижения фармакотерапии, пациенты с хронической сердечной недостаточностью продолжают нести бремя высокой смертности. До 30% из них, имеющих стабильную недостаточность кровообращения (НК) II-III стадии, согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), умирают в течение 3,5 лет [13]. Попытки ввести в комплексное лечение принципиально новые препараты – пероральные инотропные агенты – пока не оправдали себя [16].

Нейрогормональная концепция развития ХСН предполагает, что постоянная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) способствует развитию неадекватной гипертрофии миокарда, приводящей к нарушению сократительной функции желудочков сердца и их прогрессирующей дилатации [19]. Антагонисты РААС и СНС замедляют патологическое ремоделирование сердца, поэтому внедрение в лечебную практику ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, а позже блокаторов АТ1-рецепторов открыло новую эру в лечении недостаточности кровообращения [13]. Тем не менее, продолжительность жизни пациентов с ХСН в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями остается самой низкой, а риск внезапной смерти самым высоким. По мнению многих исследователей, достигнут определенный терапевтический потолок в применении традиционных нейрогормональных подходов к лечению тяжелой недостаточности кровообращения [11].

ХСН является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. При терминальной ее стадии развивается стремительное снижение веса

вплоть до развития кардиальной кахексии, вызывающей метаболические и катаболические изменения в организме. Моделью трудно поддающейся лечению быстро прогрессирующей НК является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), при которой происходит истончение стенок миокарда и расширение всех камер сердца. Генез этого заболевания неизвестен. Одной из наиболее вероятных причин ее развития рассматривают длительный дефицит эндогенного гормона роста [8, 9].

В рамках физиологической нормы влияние ГР на сердце проявляется в виде «гиперкинетического синдрома», представляющего собой увеличение как морфологических (масса миокарда, толщина стенок и размеры желудочков), так и функциональных параметров: сократимость сердечной мышцы, периферическое сопротивление сосудов [7]. И хотя важность роли ГР в физиологии сердечно-сосудистой системы очевидна, механизмы его влияния на сердечную деятельность остаются малоизученными.

## Место гормона роста в лечении ХСН

ГР в качестве дополнительного агента в лечении пациентов с ХСН предложен в конце 20-го столетия. Первые клинические результаты о его влиянии на сократительные возможности сердца получены в Дании и Великобритании в 1988 г. Thuesen L. и соавт. [25], используя эхокардиографию (ЭхоКГ), продемонстрировали усиление сократительной функции миокарда левого желудочка у молодых добровольцев, которым в течение недели подкожно вводился ГР. Genth-Zotz S. и соавт. [10] изучали эффекты гормона роста у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и недостаточ-

ностью кровообращения II-III стадии, находящихся на стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, сердечными гликозидами. В этой группе больных, несмотря на оптимальное лечение и ранее проведенные реваскуляризационные вмешательства, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не превышала 40%. Всем участникам исследования ГР вводился в дозе 2 IU (международные единицы) в день. Помимо ЭхоКГ были использованы магнитно-резонансная томография (МРТ) для измерения конечного диастолического объема ЛЖ и толщины его задней стенки, а также спироэргометрический тест на тредмиле для оценки толерантности к физической нагрузке. После введения в схему лечения гормона роста выросли величина потребляемого кислорода и длительность нагрузки, отмечалось уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ и увеличение толщины истонченной задней стенки ЛЖ, что свидетельствовало об уменьшении функционального класса сердечной недостаточности. В то же время фракция выброса ЛЖ существенно не изменилась. Через 3 месяца после отмены лечения достоверно ухудшились клинические проявления заболевания: НК вернулась к прежней стадии. Остальные показатели существенно не изменились.

Следует заметить, что научное обоснование применения ГР как дополнительного вспомогательного средства при ХСН не связано с концепцией нейрогормональной стратегии лечения этих пациентов [15, 19]. В экспериментальных исследованиях показано, что под действием ГР, в том числе экзогенного, повышается собственная сократительная функция миоцитов за счет восстановления уровня экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме миокарда [24]. В дополнение к этому, ГР уменьшает атрофию скелетной мускулатуры и принимает участие в уменьшении дисфункции эндотелия периферических сосудов [5, 11]. Adamopoulos S. и соавт. [1] предложили еще один механизм, за счет которого ГР может быть полезным при лечении ХСН. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 12 пациентов с ДКМП 3-месячный курс применения ГР вызывал уменьшение уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также таких маркеров повреждения, как фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор и его растворимый рецептор, макрофаг-хемопривлекающий протеин. Авторы сделали предположение, что ингибирование провоспалительных маркеров является одним из действующих механизмов ГР, способных улучшить функцию сердечной мышцы. Подобное заключение является спорным, принимая во внимание то обстоятельство, что в клинических исследованиях по оценке влияния селективных антагонистов TNF- $\alpha$  на сердечно-сосудистую систему их терапевтическая эффективность не подтвердилась. В то же время, в ряде работ приведены данные, что длительная активация провоспалительных цитокинов (особенно TNF- $\alpha$ ) приводит к прогрессированию сердечной недостаточности [12]. Т.е., патофизиологическая роль «воспалительных маркеров» в развитии ХСН пока недостаточно изучена, а концепция использования антагонистов ци-

токинов при недостаточности кровообращения имеет право на существование [26].

### Исходный эндокринный статус и эффекты лечения гормоном роста у пациентов с ХСН

Гормон роста секретируется гипофизом в импульсном режиме и оказывает прямое влияние на процессы липолиза. Но главная его роль — не прямой анаболический эффект за счет активации соматомединов [21], основным из которых является инсулин-подобный фактор роста 1 (ИФР-1). Рецепторы ИФР-1 и ГР находятся и в кардиомиоцитах, что обеспечивает как непосредственное воздействие последнего на функцию миокарда, так и через секрецию печенью ИФР-1 [5].

Fazio S. с соавт. в 1996 г. одними из первых применили ГР для лечения ДКМП [6]. Семь пациентов, имеющих III и IV стадии ХСН, были пролечены ГР в дозе 14 IU в неделю в течение 3 месяцев с последующим наблюдением в этом же временном интервале. За период наблюдения уровень ИФР-1 в сыворотке крови вырос вдвое. Произошли позитивные изменения в структуре сердечной мышцы в виде увеличения массы миокарда и снижения конечного диастолического объема левого желудочка, выросла толерантность к физической нагрузке, уменьшилась стадия НК. Изменения сохранялись в среднем от 3 до 4 месяцев после отмены лечения. По результатам именно этого исследования был сделан вывод о возможном применении ГР для коррекции хронической сердечной недостаточности у больных с ДКМП.

В 2000 г. Ostersiel K. с соавт. пролечили 50 взрослых с ДКМП, осложненной III и IV стадией НК, в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с применением дозы 2 IU в день [18]. Через 3 месяца уровень ИФР-1 повысился на 70%, масса миокарда увеличилась на 27%, однако почти не изменились фракция выброса ЛЖ, уровень АД, а также толерантность к физической нагрузке. Было сделано предположение, что увеличение массы миокарда ЛЖ тесно коррелирует с ростом концентрации ИФР-1. Для подтверждения этого факта Guistina A. и соавт. [2] применили 24-часовое внутривенное введение ГР в дозе 0,1 IU/кг с 3-кратным мониторингом ИФР-1 в течение 3 суток. Исследователи исходили из того, что период полужизни эндогенного ГР очень короткий, т.к. его секреция идет спонтанно, в основном в ночное время. Наоборот, время полужизни ИФР-1 намного длиннее, и уровень его концентрации существенно не меняется в течение дня. Поэтому забор крови для определения эндогенной секреции ГР согласно физиологическому ритму осуществлялся каждые 20 минут с 22 часов до 6 утра, а ИФР-1 измерялся дважды: в начале исследования и через 24 часа. Пациенты (всего 12 человек) были тщательно отобраны по стадии ХСН: включались только больные с фракцией выброса ЛЖ менее 35%, которым была проведена катетеризация 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 длительно сохранялись после прекращения лечения. Полученные результаты позволили предположить, что: во-первых, улучшение функции миокарда может быть не связано с развитием его компенсаторной гипертрофии; во-вторых, пациенты с низким исходным уровнем ИФР-1 при введении ГР дадут менее выраженное повышение ИФР-1 и, вероятно, более слабый гемодинамический ответ. Т.е., эффективность терапии у больных с ХСН зависит от исходного уровня ГР и ИФР-1 [21]. В свою очередь, уменьшение концентрации ИФР-1 можно ожидать у больных с печеночной недостаточностью, состоянием гипоксии (правожелудочковая недостаточность), дефицитом собственного инсулина, гипотиреозом, у женщин, получающих оральные контрацептивы. И, возможно, не стоит ожидать серьезных улучшений при лечении ГР у тех пациентов с ХСН, которые имеют низкий уровень ИФР-1 [20, 22].

Положительные эффекты гормональной терапии более очевидны в работах продолжительностью не менее 6 месяцев (17, 13), а также в тех из них, где использовались достаточно высокие дозы ГР (от 7 до 28 IU в неделю или рассчитывались в перерасчете на массу тела — от 0,14 до 0,25 IU/кг). В абсолютном большинстве исследований, посвященных изучению влияния ГР на клинические и структурные изменения при ХСН, получены позитивные изменения. В то же время Frustaci A. [8], эксперт по проблемам изучения и лечения кардиомиопатий разной этиологии, в открытом исследовании не подтвердил ни положительного влияния ГР на функцию миокарда, ни роста концентрации ИФР-1 у пациентов с ДКМП.

Необходимо отметить, что в приведенных работах наличие сахарного диабета (СД) или игнорировалось, или являлось критерием исключения. Между тем, известно, что у больных с СД неудовлетворительный гликемический контроль коррелирует со снижением уровня ИФР-1 и степенью резистентности к эффектам ГР [9], что приводит не только к собственному снижению соматическому росту, но и стимуляции синтеза фибробластов и частичному некрозу кардиомиоцитов с последующим развитием гипертрофии левого желудочка и дисфункции миокарда [8]. Последние процессы лежат в основе развития недостаточности кровообращения.

Очень мало исследований, посвященных проблеме эффективности лечения пациентов с ХСН, в которых комплексно оценивается взаимное влияние уровня концентрации эндогенного гормона роста и метаболических нарушений. Одними из первых Zoe S. с соавт. (27) обследовали 90 молодых китайцев (возраст до 40 лет), страдающих СД: изучалась корреляция между центральным ожирением, инсулиновой резистентностью, уровнем свободного инсулина, концентрацией свободного кортизола и ГР. Было выявлено, что висцеральное ожирение взаимосвязано с повышенными уровнями свободного инсулина и кортизола и сниженным ГР. В качестве модели влияния ГР на работу сердца при гормональных нарушениях описан клинический случай больного сахарным диабетом

и пангипопитуитаризмом, имеющего предтерминальную стадию недостаточности кровообращения, развившейся вследствие ДКМП [4]. Применение ГР привело к увеличению массы ЛЖ и увеличению его ударного и минутного объемов, снижению системного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, т.е. к значительному клиническому улучшению.

### Резистентность к гормону роста и ХСН

В свою очередь, появились сообщения, что у большинства пациентов с терминальной стадией ХСН развивается резистентность к ГР и увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в плазме крови [3]. Основным прогностическим маркером биохимической резистентности к ГР и слабого биохимического ответа на кратковременное и более продолжительное лечение оказался уровень ГР-связывающего белка в плазме крови (ГР-СБ), косвенно отражающего состояние клеточных рецепторов ГР. Это дает основание предполагать, что причиной резистентности к ГР является уменьшение количества его тканевых рецепторов, а скорость развития кахексии у пациентов с ХСН зависит от степени резистентности к эффектам собственного гормона роста [23]. Пациенты с невысоким уровнем ГР-СБ и сниженным синтезом ИФР-1 имеют маленький вес и повышенный уровень норадреналина. Метаболический статус пациентов с кахексией на фоне ХСН в определенной степени сравним с таковым у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, имеющих дефицит веса. В США лечение пациентов со СПИД сверхдозами ГР разрешено Федеральным ведомством по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA): подкожные инъекции в дозе от 12 до 18 IU осуществляются ежедневно в течение длительного времени с хорошими клиническими результатами.

Появление кардиогенной кахексии быстро приводит к драматической развязке. Опыт применения у пациентов с терминальной ХСН анаболических доз ГР крайне ограничен. В двух сообщениях о клинических случаях [23], включающих трех пациентов с кардиогенной кахексией на фоне ХСН, показано, что кратковременная терапия (от 1 недели до 3 месяцев) ГР в высоких дозах (от 70 до 98 IU в неделю) приводила к значительному увеличению мышечной массы и массы миокарда, а также к способности выполнять умеренные физические нагрузки без явных побочных эффектов. Однако данный лечебный подход можно рассматривать как спорный, поскольку высокий уровень ИФР-1 коррелирует с повышенным риском развития онкологических заболеваний.

### Заключение

ГР интересен не только своей возможностью успешно участвовать в лечении терминальной стадии недостаточности кровообращения. У пациентов с хроническим нарушением секреции ГР более высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность от кардиальных причин. В 2007 г. в США при поддержке Института сердца, легких и крови начато пилотное исследование с участием 250 пациентов с ожи-

рением, которое должно ответить на вопрос: является ли сниженный уровень ГР при абдоминальном ожирении самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска или участвует в процессах атерогенеза посредством негативного влияния на провоспалительные маркеры, липидный спектр, степень инсулинорезистентности. Предварительные результаты проекта ожидаются в конце 2010 г., в рамках которого предстоит также оценить роль сниженного уровня ГР в развитии

и прогрессировании комплекса интим-медиа каротидных артерий у пациентов с центральным ожирением [14]. По мнению многих исследователей, назрела необходимость проведения рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования с достаточной статистической мощностью, которое могло бы определить место гормона роста в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и его роль в лечении пациентов с ХСН [11].

## Литература

- Adamopoulos S., Parissis J.T., Paraskevidis I. et al. Effects of growth hormone on circulating cytokine network, and left ventricular contractile performance and geometry in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur Heart J* 2003; 24: 2186–2196.
- Giustina A., Volterrani M., Giordano A., Endocrine predictors of acute hemodynamic effects of growth hormone in congestive heart failure // *Am Heart J* 1999; 137: 1035–43.
- Anker S.D., Swan J.W., Chua T.P., et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia // *Circulation* 1997; 96: 526–34.
- Cuneo R.C., Wilmschurst P., Lowy C. et al. Cardiac failure responding to growth hormone // *Lancet* 1989: 838–839.
- Dalla Libera L., Ravara B., Volterrani M. et al. Beneficial Effects of GH/IGF-1 on Skeletal Muscle Atrophy and Function in Experimental Heart Failure // *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; in press.
- Fasio S., Sabatini D., Capaldo B et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // *N Engl J Med* 1996; 334: 809–814.
- Fasio S., Cittadini A., Sabatini D., Merola B., Colao A., Biondi B., Longobardini S. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans // *European Heart Journal* 1997 18: 340–347.
- Frustaci A., Gentiloni N., Russo M.A. Growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // *N Engl J Med* 1996; 335: 672–3.
- Growth Hormone in adults. Physiological and clinical aspects. Edited by Anders Juul and Jens O.L. Jorgense // Cambridge University Press, 1996: 80–81, 98–99.
- 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; 99: 18–21.
- Kai C. Wollter and Helmut Drexler. Growth hormone and proinflammatory cytokine activation in heart failure. Just a new verse to an old sirens song? // *Editorial. European Heart Journal* 2003, 24(24): 2164–2165.
- Mann D.L. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation // *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 81–101.
- 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; 362: 767–771.
- Makmura H., Stanly T., Mun D et al. Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity // *Endocrinol. Metab.* 2009; Dec 94 (12): 5131–8.
- Mann D.L. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation // *Annu Rev Physiol.* 2003; 65: 81–101.
- Maryl R.J.G. Growth. Hormone therapy in patients with congestive heart failure: Need for further research (Editorial) // *Am Heart J* 1999; 137: 989–91.
- Napoli R., Guardasole V., Matarazzo M. et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 90–95.
- 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; 351: 1233–7.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 248–254.
- Maison P., Griffin S., Nicoue-Beglah M., Haddad N., Balkau B., Chanson P. Impact of Growth Hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(5): 2192–2199.
- Ross C.C., Editorial. GH and Cardiac Failure // *J. Clin Endocrinol Metab.* October 2001, 86(10): 4635–4637.
- Sacca L. Growth hormone: a new therapy for heart failure? // *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 217–231.
- Stefan D.A., Volterrani M., Pflaum Cl.D., Strasburger C.J. et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38; 2: 443–452.
- Tajima M., Weinberg E.O., Bartunek J. et al. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure // *Circulation.* 1999; 99: 127–134.
- Thusen L., Christians JS, Sorensen K.E., Jorgensen G.L., Orskov H., Henningsen P., Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man // *Dan Med Bull* 1988; 35: 193–196.
- Wollert K.C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail Rev* 2001; 6: 95–103.
- Zoe S.K., Lee, Juliana C.N.C., Vincent T.E. Yeung Plasma Insulin, Growth Hormone, Cortisol, and Central Obesity Among Young Chinese Type 2 Diabetes Patients // *Diabetes Care* 22: 1999; 1450–1457.

Дедов И.И.	академик РАН и РАМН, директор ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: libr@endocrincentr.ru
Бондаренко И.З.	д.м.н., гл.н.с. отделения интервенционной кардиологии ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: iz_bondarenko@mail.ru
Безлепкина О.Б.	д.м.н., гл.н.с. детского отделения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: olgabezlepkina@mail.ru