

Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением

Шпагина О.В.*, Бондаренко И.З., Куклина М.Д., Манченко О.В., Колесникова Г.С., Гончаров Н.П.

ФГБУ «Эндокринологический научный Центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Введение. У пациентов с ожирением коронарный атеросклероз и хроническая недостаточность кровообращения (ХСН) прогрессируют быстрее и имеют более неблагоприятный отдаленный прогноз, чем у лиц с нормальным весом.

Цель. Изучить прогностическую значимость гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Материалы и методы. В исследование включено 75 мужчин (средний возраст $55,31 \pm 6,32$ лет) с избыточной массой тела или ожирением 1-й степени (ИМТ $28,69 \pm 3,6$ кг/м²), не имеющих сахарный диабет. В 1-ю группу вошли 45 пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), которым была выполнена коронароангиография и подтверждена ишемическая болезнь сердца (ИБС) 2-3 ФК по NYHA (возраст пациентов составил $56,4 \pm 6,29$ лет, ИМТ $28,69 \pm 3,69$ кг/м², АД $124 \pm 10,18 / 80 \pm 4,59$ мм рт. ст.). Во 2-ю группу вошли 30 пациентов (возраст $53,6 \pm 6,1$, ИМТ $28,68 \pm 3,52$ кг/м², АД $128 \pm 9 / 83 \pm 6,81$ мм рт. ст.), у которых ИБС исключалась с помощью тредмил-теста. В этой группе также определялся индекс коронарного кальция. Всем участникам исследования проводился глюкозотолерантный тест (НТГ), оценивались показатели ЭхоКГ, общего холестерина (ХС), ХСЛНП, ХСЛВП, триглицериды (ТГ), ГР, ИФР-1.

Результаты. Пациенты обеих групп не различались по возрасту, ИМТ, уровню АД. Средний уровень ИФР-1 в 1-й группе не отличался по сравнению со 2-й группой. Однако в 1-й группе чаще наблюдалось превышение референсных значений ИФР-1 по сравнению со 2-й группой ($p=0,018$). Превышение нормы ИФР-1 ассоциировалось с наличием АГ ($p=0,002$), ожирением ($p=0,033$), курением ($p=0,049$), КДР ЛЖ ($p=0,045$). Средний уровень ГР у пациентов с ИБС был достоверно ниже ($p=0,046$). Гормон роста отрицательно коррелировал с индексом коронарного кальция ($p=0,005$) и диаметром ЛП ($p=0,025$), положительно – с ФВЛЖ ($p=0,023$) и Е/А ($p=0,043$).

Выводы: 1. У пациентов с ожирением относительный дефицит ГР достоверно чаще ассоциируется с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий сердца. 2. Уровень ИФР-1 может быть полезным индивидуальным индикатором в оценке прогноза ИБС и ХСН у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: соматотропный гормон, гормон роста, ГР, инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР-1, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in prognosis coronary artery disease in patients with obesity

Shpagina O.V.*, Bondarenko I.Z., Kuklina M.D., Manchenko O.V., Kolesnikova G.S., Goncharov N.P.

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova St, 11, Moscow, Russia 117036

Introduction. In patients with obesity coronary atherosclerosis and chronic heart failure (CHF) progress rapidly and have a worse long-term prognosis than those with normal weight.

Objective: To investigate the prognostic significance of GH and IGF-1 in the evaluation of cardiovascular risk in patients with obesity.

Materials and Methods. The study included 75 men (mean age 55.31 ± 6.32 years), which are overweight or have mild obesity (body mass index (BMI) 28.69 ± 3.6 kg/m²). Group 1 included 45 patients (age 56.4 ± 6.29 years, BMI 28.69 ± 3.69 kg/m², blood pressure $124 \pm 10.18 / 80 \pm 4.59$ mm Hg) who underwent coronary angiography. Group 2 included 30 patients (mean age 53.6 ± 6.1 years, BMI 28.68 ± 3.52 kg/m², blood pressure $128 \pm 9 / 83 \pm 6.81$ mm Hg), CAD who are excluded by treadmill test. The coronary artery calcium score was assessed in group 2. All participants were evaluated impaired glucose tolerance (IGT), triglycerides (TG), IGF-1 and GH, LPHD, LPLD, geometry of the heart chambers was assessed by echocardiography.

Results. Patients in both groups did not differ in age, BMI, blood pressure. IGF-1 levels were not significantly different among the study groups. High circulating IGF-1 levels were frequently observed in group 1 ($p=0.018$). A statistically significant association of high IGF-1 observed with obesity ($p=0.033$), smoking ($p=0.049$), hypertension ($p=0.002$), end-diastolic dimension ($p=0.045$). GH was lower in group 1 compared with group 2 ($p=0.046$). Serum levels of GH are positively associated with EF ($p=0.023$) and E/A ($p=0.043$) and negatively associated with left atrial wall thickness ($p=0.025$) and coronary artery calcium score ($p=0.005$).

Conclusion: 1. IGF-1 may be a useful indicator to assess the prognosis of CAD and CHF in patients with obesity. 2. Relative GH deficiency was more often associated with severe CAD in patients with obesity.

Keywords: growth hormone, GH, insulin-like growth factor 1, IGF-1, obesity, coronary artery disease.

*Автор для переписки/Correspondence author – shpagina_olga@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2014433-40

Возрастной дефицит гормона роста (ГР) у взрослых людей ассоциирован с множеством структурных и метаболических нарушений, наиболее известными и важными из которых являются снижение мышечной массы тела и минеральной плотности костной ткани. Характерно также формирование абдоминального ожирения и изменение липидного профиля с повышением уровня чрезвычайно атерогенных липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

ГР является одним из основных регуляторов процессов метаболизма, оказывая как прямой эффект на различные ткани и органы, так и опосредованный, с помощью периферического «посредника» – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1). Последний представляет собой пептидный гормон, который по строению напоминает инсулин и активно участвует в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце. До 80% циркулирующего ИРФ-1 связано с ИРФ-связывающим протеином – ИРФСБ-3. Основное количество ИРФ-1 синтезируется в клетках печени под действием ГР. Однако существуют и другие виды клеток, вырабатывающие ИРФ-1 и имеющие к нему рецепторы, в частности кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Количество рецепторов к ИРФ-1 в эндотелии сосудов больше, чем рецепторов к инсулину.

Сходство в строении инсулина и ИРФ-1 указывает на возможность похожих функций. Влияние инсулина на процессы ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, вероятно, происходит или посредством прямого действия на рецепторы ИРФ-1 в эндотелиоцитах, или опосредованно, за счет стимуляции синтеза ИРФ-1. Но, в отличие от инсулина, который не образуется в тканях сердечно-сосудистой системы, локальная секреция ИРФ-1 в кардиомиоцитах происходит за счет синтеза в самих этих клетках посредством аутокринного или паракринного механизмов. Эти механизмы не вполне ясны. В исследованиях *in vitro* введение ИРФ-1 трансгенным мышам вызывало пролиферацию гладкомышечных клеток и ингибирование апоптоза, что вызывало стабилизацию атеросклеротической бляшки. Появились данные, что ИРФ-1 снижает пролиферацию гладкомышечных клеток в интактном эндотелии, но стимулирует в поврежденном. Более того, ИРФ-1 участвует в синтезе монооксида азота (NO) в клетках эндотелия, вызывая дополнительную вазодилатацию артерий. При этом происходит снижение концентрации свободных жирных кислот (СЖК) и повышение чувствительности к собственному инсулину. В свою очередь, высокий уровень инсулина снижает выработку ИРФ-1 в печени и других тканях в качестве компенсаторного механизма, который реализуется через снижение синтеза белков-переносчиков этого гормона – ИРФСБ. Таким образом, представляется вероятным, что многие атеросклеротические и пролиферативные изменения в артериях происходят через «посредничество» ИРФ-1.

Участие ИРФ-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний впервые замечено при изучении причин смерти больных с заболеваниями гипопифиза. Эпидемиологические исследования показали,

что при длительном дефиците ИРФ-1 у больных с соматотропной недостаточностью сердечно-сосудистая смертность в 2 раза выше, чем в общей популяции [1]. В небольших пилотных исследованиях с участием пациентов, имеющих врожденный дефицит ГР по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) постепенно регрессировали уже в молодом возрасте, что приводило к снижению общей массы миокарда ЛЖ и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Длительная гиперсекреция ИРФ-1, наблюдаемая у больных с акромегалией, лежит в основе формирования концентрической гипертрофии миокарда и увеличения общей массы сердца. По закону Лапласа постепенно снижаются сократительные возможности сердечной мышцы и развивается дилатация всех камер сердца, что также неизбежно приводит к ХСН. Кроме того, у пациентов с гиперсекрецией ГР в 4–5 раз чаще развивается АГ и дислипидемия в сравнении с общей популяцией, что ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее десятилетие появились исследования, посвященные изучению роли ГР и ИРФ-1 в развитии коронарного атеросклероза у больных без заболеваний гипопифиза. Первое клиническое исследование с участием 218 человек, в котором выявлено достоверное снижение уровня ИРФ-1 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, проведено в 1997 г. [2]. Обратная пропорциональная связь ИРФ-1 с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, включая сердечно-сосудистую смертность, а также мозговым инсультом обнаружена и в других, более поздних исследованиях [3]. Низкий уровень ИРФ-1 коррелирует с длиной интервала QT независимо от ЧСС, что свидетельствует о его влиянии на процессы реполяризации в миокарде и вероятность развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [4]. Но есть и прямо противоположные данные: у лиц с высоким уровнем ИРФ-1 достоверно чаще развивается ИБС [5].

В 2010 г. японскими учеными опубликованы результаты генетической экспертизы исследования «случай-контроль» с участием 320 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и 307 здоровых добровольцев: были найдены участки генов ИРФ-1, которые достоверно различались в группах [6]. В этом исследовании продемонстрировано, что специфические нуклеотидные последовательности гена ИРФ-1 могут быть использованы как генетические маркеры высокого риска развития инфаркта миокарда.

До 2015 г. запланировано многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения препарата ИРФ-1 в качестве патогенетической терапии у пациентов с ИБС, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и экстренное стентирование коронарных артерий – RESUS-AMI (A Randomised Trial Evaluating the Safety and Efficacy of a Single Low Dose of Intracoronary Insulin-like Growth Factor-1 Following Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction). Пациентам с ИБС после проведения реваскуляризирующего эндоваскуляр-

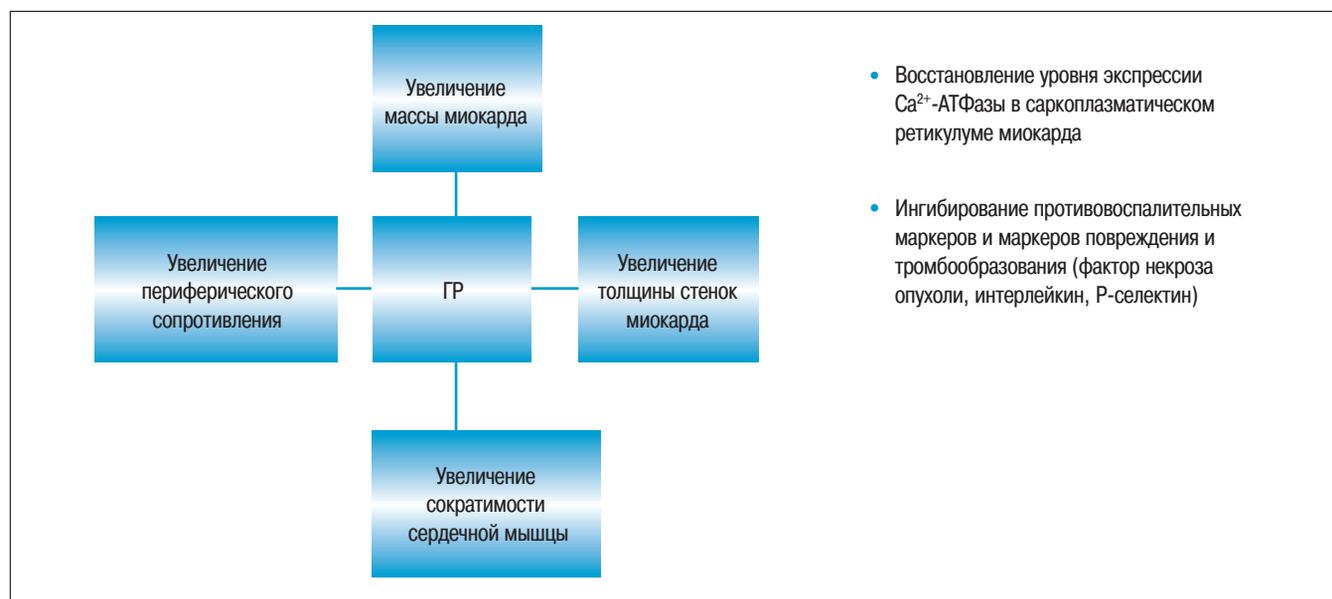


Рис. 1. Действие гормона роста на сердце.

ного лечения интракоронарно однократно вводятся препараты рекомбинантного человеческого ИРФ-1 (меказермин) в различных дозах или плацебо. Цель исследования – оценить эффективность введения ИРФ-1 в предупреждении развития ХСН у тяжелых «коронарных» пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и подъемом сегмента ST [7].

Возрастное развитие эндогенного дефицита ГР и снижение концентрации ИРФ-1 может играть ключевую роль в развитии дисбаланса между гормональными и метаболическими нарушениями, что ведет к инициации процессов атеросклероза. Предположение основывается на том, что у пациентов с хроническим нарушением секреции ГР более высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность от кардиальных причин [8]. В ряде пилотных исследований доказано, что введение экзогенного ГР у пациентов с тяжелыми стадиями ХСН (в том числе у пациентов с дилатационной кардиомиопатией) может улучшить структурные изменения миокарда и уменьшить функциональный класс ХСН [9]. В Европе и США последние 10–15 лет ГР успешно применяется для коррекции терминальной стадии ХСН у пациентов с синдромом иммунодефицита. Появились единичные данные, что резистентность к ГР ассоциируется с изменением толщины комплекса «интима-медиа» сосудистой стенки при ожирении [10].

Снижение пика секреции ГР, связанное со старением, приводит к снижению сыровоточного уровня ИРФ-1. На эти механизмы оказывают влияние половые гормоны и ожирение, а также изменение секреции гипоталамических нейропептидов и нейротрансмиттеров, повышение секреции соматостатина. Нарушается проведение внутриклеточного сигнала, и поэтому дефицит ГР не может быть компенсирован, несмотря на то, что снижение соотношения ГР/ИРФ-1 сопровождается повышением количества их рецепторов в кардиомиоцитах. Таким образом, дефицит ГР/ИРФ-1 приводит к развитию физиологических возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, таких как снижение количества кардиомиоцитов,

фиброз и накопление коллагена, снижение синтеза белков, в том числе сократительных актина и миозина [11] (рис. 1).

В 2012 г. в США, в Бостоне закончено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было определить эффекты ГР на строение тела и маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с абдоминальным ожирением. 79 женщин в предменопаузе в течение 6 месяцев получали терапию ГР в дозе $1,7 \pm 0,1$ мг/день. Стандартное отклонение от среднего (повышение) ИРФ-1 составило от $-1,7 \pm 0,08$ до $-0,1 \pm 0,3$ (SDS). Результаты показали, что терапия ГР снижала количество общего абдоминального и висцерального жира, оцененного с помощью МСКТ, при этом повышалась тощая масса тела, улучшался липидный профиль: уменьшалась концентрация apoV и соотношение apoV/ЛПНП в сравнении с группой плацебо [12]. С другой стороны, в какой мере ожирение, один из основных факторов сердечно-сосудистого риска, влияет на общую и коронарную смертность у пациентов с ИБС, проанализировано в системном обзоре 40 исследований с включением 250 000 пациентов [13]. Общее время наблюдения составило 3,8 лет. Обнаружено, что лица с избыточным весом и ожирением 1–2-й степени имеют более низкий риск как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с нормальным и низким весом. Играют ли ГР и ИРФ-1 защитную роль в отношении сердца у этих пациентов – не известно.

Цель исследования: изучить прогностическую значимость ГР и ИРФ-1 в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с избыточным весом и ожирением 1-й степени.

Материалы и методы

В исследование включено 75 мужчин (средний возраст $55,31 \pm 6,32$ лет) с избыточной массой тела или ожирением 1-й степени (ИМТ $28,69 \pm 3,6$ кг/м²). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В группу 1 вошли 45 человек с сохраненной систолической функцией ЛЖ и подтвержденной

ИБС 2–3-го ФК по NYHA. Всем пациентам группы 1 была проведена коронароангиография (КАГ), выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий: однососудистое поражение у 13 человек, двух- и трехсосудистое поражение – у 7 и 25 человек соответственно. В группу 2 включено 30 мужчин, у которых ИБС исключалась с помощью тредмил-теста (протокол V.BRUCE). В этой группе также проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ, Toshiba), определялся индекс коронарного кальция по шкале Agatston. В исследование не включались пациенты с ИМТ > 35 кг/м², СД, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, ХСН III (NYHA), хронической болезнью почек 2–3-й стадии. Все больные находились на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре в период 2011–2012 гг. У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие.

Всем участникам исследования проводился глюкозотолерантный тест (НТГ), определялись индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ. В сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания, оценивались уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), фибриноген. Уровни гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом: ИФР-1 – наборами, анализатор liaison, ГР (однократно измеренный базальный уровень) – наборами Diasoqin. Уровень ИРФ-1 классифицировался как низкий, нормальный и повышенный в соответствии с нормой, соответствующей возрасту и полу. Геометрия сердца оценивалась трансторакально с помощью ультразвуковой цифровой системы Philips AE33. Измерения проводились согласно рекомендациям Американской ассоциации ЭхоКГ. Масса миокарда левого желудочка оценивалась в М-режиме по формуле R. Devereux (1986): $ММЛЖ (г) = 0,8 \times [1,04 \times (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] + 0,6$, где ТМЖП (мм) – толщина МЖП, ТЗСЛЖ (мм) – толщина задней стенки ЛЖ, КДР (мм) – конечный диастолический размер ЛЖ.

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли по формуле: $ИММЛЖ (г/м^2) = ММЛЖ / \text{площадь поверхности тела (BSA)}$. Для расчета площади поверхности тела (BSA) использовали формулу Дюбуа: $BSA (м^2) = 0,007184 \times \text{вес} \times 0,425 \times \text{рост} \times 0,725$, где вес в кг, рост в см.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 20. Результаты представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение исследуемых показателей в группе, медиан, 25 и 75 перцентилей. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критериев Манна-Уитни, Стьюдента, Вилкоксона, сравнение качественных признаков – с помощью критерия Манна-Уитни. Значимость различий между группами для качественных показателей оценивали с помощью критерия χ^2 -квadrat. Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Гомогенность дисперсий была проверена в тесте Левена. Статистическую зна-

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых пациентов групп 1 и 2 по традиционным факторам риска развития ИБС

Показатели	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=30)	P
Возраст, лет	56,4±6,29	53,6±6,1	0,064
ИМТ, кг/м ²	28,69±3,69	28,68±3,52	0,998
С АД, мм рт. ст.	124±10,18/ 80±4,59	128±9/ 83±6,81	0,081/ 0,136
ОТ/ОБ	0,98±0,09	1±0,06	0,493
Ожирение 1 ст., %	37,2	38,5	0,917
Избыточная масса тела, %	44,2	53,8	0,436
ОТ, см	102±14,6	103±13,3	0,841
НТГ, %	48,3	35	0,356
АГ, %	76,5	63,2	0,302
Длительность АГ, лет	6,16±6,57	5,63±6,7	0,59
Курение, %	67,6	45,5	0,095
Фибриноген	3,96±0,95	3,08±0,8	0,003

Таблица 2
Показатели биохимического анализа крови в группах 1 и 2

Показатели	Группа 1 (N=45)	Группа 2 (N=30)	P
ХС общий, ммоль/л	4,71±1,36	6,10±1,15	0,000
ХС ЛНП, ммоль/л	2,91±1,09	3,64±0,97	0,010
ХСЛВП, ммоль/л	0,98±0,24	1,31±0,60	0,020
ТГ, ммоль/л	1,86±1,11	2,17±1,78	0,822
Креатинин, мкмоль/л	87,85±11,85	89,62±14,06	0,638

Таблица 3
Эхокардиографические показатели групп больных с ИБС и без ИБС

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
Масса миокарда ЛЖ	247±29,97	196,8±37,9	0,003
Индекс массы миокарда ЛЖ	127±43,29	96,4±21,43	0,011
Объем ЛП	70,6±18,64	60,1±13,8	0,018
Диаметр ЛП	42,5±4,39	40,81±3,1	0,091
КДО	110,1±30,3	92,3±21,1	0,008
КСО	49,23±18,9	38,2±9,34	0,003
ФВ ЛЖ	56,2±6,55	59,7±3,85	0,017
Е/А	1,09±0,59	1,17±0,25	0,056

Таблица 4
Уровень ГР и ИРФ-1 у пациентов с ИБС и без ИБС

Показатели	Группа 1	Группа 2	P
ГР, нг/мл	0,128±0,143	0,156±0,104	0,046
ИРФ-1, нг/мл	222,31±67,74	198,39±57,76	0,103

чимось определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$, при $0,05 \leq p < 0,1$ говорили о наличии тенденции.

Результаты

Пациенты обеих групп (табл. 1) были сопоставимы по возрасту и достоверно не различались по традиционным факторам риска развития ИБС: ИМТ, ОТ/ОБ, степень АГ и длительность ее течения, нарушение толерантности к глюкозе, процентное соотношение курящих и не курящих.

В биохимических анализах наблюдались достоверные различия по уровням общего ХС, ХСЛНП, ХСЛВП, фибриногена. Концентрации ТГ, креатинина были одинаковыми (табл. 2).

По данным ЭхоКГ (табл. 3) в группе 1 по сравнению с группой 2 больше объем ЛП ($p=0,01$), масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ ($p=0,003$ и $0,01$ соответственно), более выражена гипертрофия МЖП ($p=0,016$). У пациентов с ИБС достоверно отличались

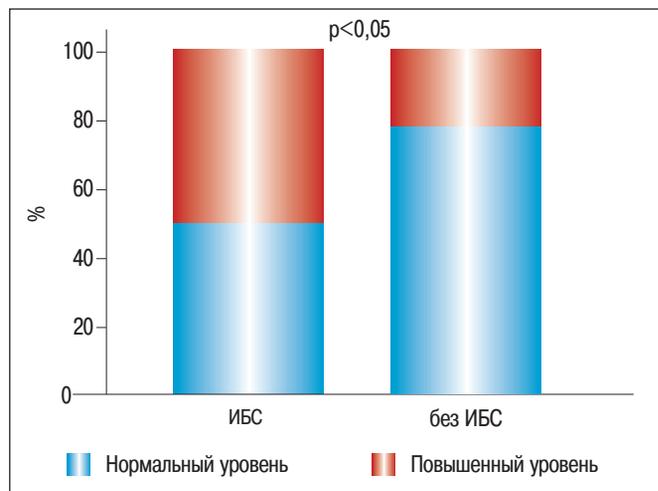


Рис. 2. Распространенность повышенного значения ИРФ-1 у пациентов с ИБС и без ИБС.

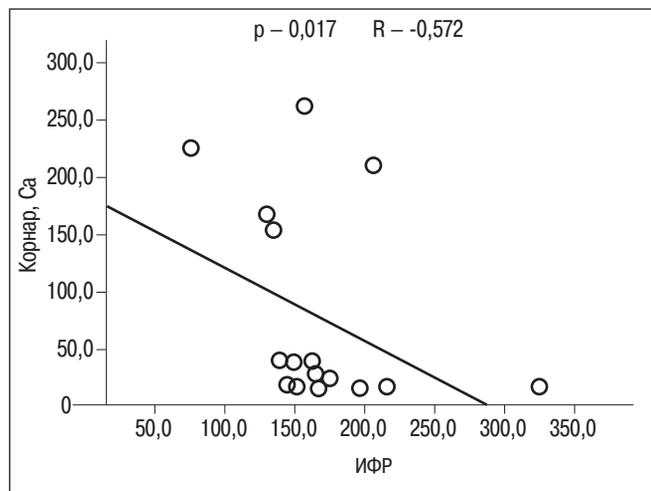


Рис. 3. Взаимосвязь коронарного кальция и ИРФ-1.

и другие показатели патологического ремоделирования сердечной мышцы – КДО ($p=0,008$) и КСО ($p=0,003$), а также соотношение пиковой скорости Е/А ($p=0,05$) по сравнению с пациентами без ИБС. В исследование включались пациенты с ИБС и сохраненной систолической функцией ЛЖ, тем не менее ФВ ЛЖ у них была достоверно ниже ($p=0,017$).

Уровни ИРФ-1 в группах 1 и 2 не различались между собой. Уровень ГР у пациентов с ИБС был достоверно ниже ($p=0,046$) (табл. 4).

Однако в 1-й группе чаще наблюдалось превышение референсных значений ИРФ-1 – у 46,7% человек по сравнению со 2-й группой – у 16,1% (рис. 2).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о положительной связи между концентрацией ИРФ-1 и уровнем ТГ ($p=0,001$, $R=0,426$). У пациентов, не принимающих статины, наблюдалась отрицательная связь с ХСЛВП ($p=0,002$, $R=-0,435$). Установлено, что терапия ингибиторами АПФ положительно связана с ИРФ-1 ($p=0,05$), что, вероятно, вносит вклад в повышение ИРФ-1.

При сравнении пациентов с нормальным и повышенным уровнем ИРФ-1 найдены достоверные отличия по следующим показателям: наличие АГ, ожирение, курение, КДР ЛЖ, длительность приема статинов, применение ингибиторов АПФ. Так как исследование поперечное одномоментное, которое не позволяет установить причинно-следственную связь, можно сделать вывод, что данные факторы связаны с повышением ИРФ-1 (табл. 5).

В группе пациентов с нормальными значениями ИРФ-1 найдены отрицательные корреляции с показателями Эхо: МЖП ($p=0,03$, $R=-0,330$), ЗСЛЖ ($p=0,023$, $R=-0,345$), ИММЛЖ ($p=0,037$, $R=-0,458$).

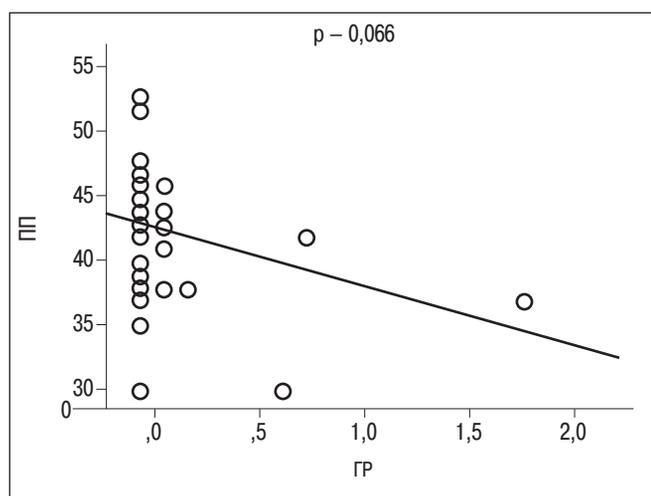


Рис. 4. Взаимосвязь гормона роста с диаметром левого предсердия.

Во 2-й группе больных, где повышенный уровень ИРФ-1 наблюдался только у 16,1% пациентов, индекс коронарного кальция отрицательно коррелировал с ИРФ-1 ($p=0,017$, $R=-0,572$) (рис. 3). Данная корреляция сохранялась при анализе отдельно группы с нормальными значениями ИРФ-1 ($p=0,041$, $R=-0,515$), доказывая положительное влияние нормального уровня ИРФ-1 на сердечно-сосудистую систему.

Гормон роста отрицательно коррелировал с индексом коронарного кальция ($p=0,005$, $R=-0,849$), имеет тенденцию к корреляции с диаметром ЛП ($p=0,066$, $R=-0,306$, рис. 4), положительно – с показателями Е/А ($p=0,015$, $R=0,47$, рис. 5) и сократительной функции ЛЖ – ФВ ЛЖ ($p=0,023$, $R=0,365$, рис. 6) и не связан с индексом массы тела ($p=0,690$, $R=0,066$).

Данные корреляционного анализа показали отсутствие связи между НТГ и ожирением ($p=0,840$, $R=0,023$), так же как и с показателями – ГР и ИРФ-1 ($p=0,818$, $R=0,045$ и $p=0,803$, $R=0,04$ соответственно). Наблюдалась положительная связь между НТГ и индексом коронарного кальция ($p=0,01$, $R=0,746$).

Таким образом, исходно изучаемые группы больных с подтвержденной ИБС и без ИБС при сравнении по традиционным факторам риска отличались только

Таблица 5

Сравнение больных с нормальными и повышенными уровнями ИРФ-1

Показатели	Нормальный уровень ИРФ-1 (N=50)	Повышенный уровень ИРФ-1 (N=26)	P
АГ, %	61,8	90,5	0,020
Ожирение, %	28,3	54,2	0,033
Курение, %	50,0	75,0	0,049
КДР, ???	49,1	50,4	0,045
Длительность приема статинов, лет	0,3	1,5	0,005

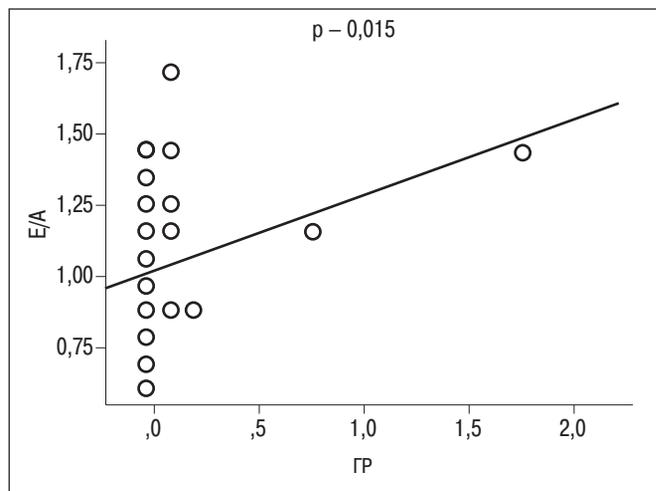


Рис. 5. Взаимосвязь гормона роста с ЕА.

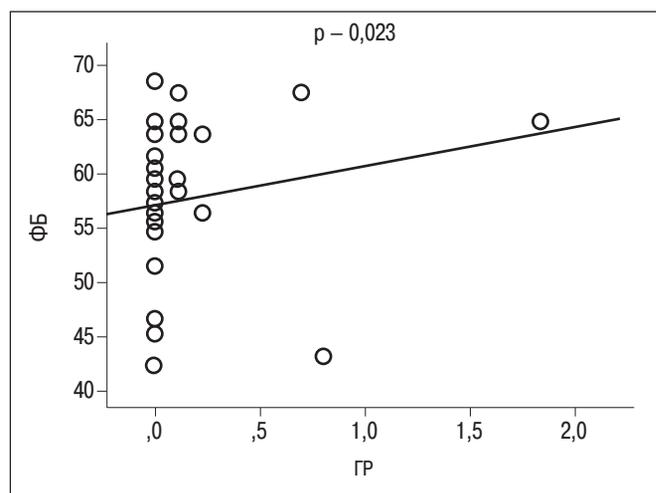


Рис. 6. Взаимосвязь гормона роста с ФВ.

по уровню фибриногена. В то же время между ними были найдены отличия по уровню базального ГР и превышению референсных значений ИРФ-1. Базальный уровень ГР не зависел от наличия ожирения и избыточной массы тела. Превышение нормальных значений ИРФ-1 чаще наблюдается у пациентов с наличием ожирения 1-й степени по сравнению с лицами без ожирения или имеющих избыточный вес. Выявлены корреляции ГР и ИРФ-1 с показателями ЭхоКГ, а также ИРФ-1 с индексом коронарного кальция, триглицеридами и ЛПВП, что доказывает участие этих показателей в развитии процессов атеросклероза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Связь ИРФ-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимого фактора риска, по данным литературы, остается неубедительной: повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается как при избытке, так и при дефиците ГР и ИРФ-1. В ряде поперечных и проспективных исследований показана положительная связь между ИРФ-1 и атеросклерозом. В других – низкий уровень ИРФ-1 является предиктором ИБС и смертности, подтверждая положительные эффекты ИРФ-1: антиапоптотический, антиоксидантный и способность стабилизировать ате-

росклеротическую бляшку. В крупных проспективных когортных исследованиях эти выводы подтверждены не были.

В изучаемой нами группе пациентов сниженный уровень ИРФ-1 обнаружен не был, повышенный уровень ИРФ-1 наблюдался чаще в группе больных с ИБС. Похожие данные были обнаружены в других исследованиях [14, 5], что, возможно, отражает эффект ИРФ-1 на атерогенез в интима сосудов. В исследование Kawachi S. включалась похожая группа больных – только мужчины без ИБС, средний возраст которых составил 51 год [14]. Целью этого исследования было оценить взаимосвязь ИРФ-1 с ранним показателем атеросклероза – толщиной интима-медиа. Повышенный ИРФ-1 соответствовал высокому риску ИБС. Авторы объяснили это тем, что включались мужчины без клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее в исследовании Janssen J. было показано, что сниженный уровень свободного ИРФ-1 жестко коррелировал с наличием ИБС [2]. В данное исследование были включены мужчины и женщины, 55–80 лет, с наличием и отсутствием ИБС, в том числе с СД. Другими учеными Juul A. и соавт. показано, что низкий уровень ИРФ-1 и высокий ИРФСР-3 являются предикторами высокого риска ИБС в исследовании случай-контроль, которое было проведено в рамках крупного проспективного эпидемиологического исследования [3]. В то же время в последней работе различия в уровнях ИРФ-1 и ИРФСР-3 в группах контроля и ИБС статистически не различались, пациенты различались по возрасту, полу, исходному сердечно-сосудистому статусу и сопутствующей патологии (в том числе в большинстве исследований были включены пациенты с СД, который является причиной снижения сыровоточного уровня ИРФ-1). Пациенты были несопоставимы и по другим факторам, влияющим на уровень ИРФ-1, – курение, ожирение и т.д.

Отличия в результатах можно объяснить и ограничениями в методах определения ИРФ-1. В большинстве исследований для определения биологической активности ИРФ использовался общий ИРФ-1. Этим методом можно дать только приблизительную оценку активности гормона, так как на биологически активный ИРФ-1 приходится менее 1% от общего количества, в то время как только активный ИРФ-1 способен легко проходить через эндотелий и связываться со своим рецептором. ИРФСР в дополнение к своей функции в качестве белка-переносчика влияет на биоактивность гормона, что не отражается в изменении общей концентрации ИРФ. В настоящее время существует способ более точного определения биоактивности ИРФ, основанный на способности ИРФ активировать аутофосфорилирование рецептора. С использованием этого метода было проведено исследование, в котором оценивалась связь между продолжительностью жизни и биоактивностью ИРФ-1 у пожилых мужчин в Нидерландах. Результаты показали наибольшую продолжительность жизни у пациентов с высокими значениями биоактивного ИРФ-1 как в общей популяции, так и в подгруппе пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом [15].

В нашем исследовании найдена положительная связь между ИМТ и ИРФ-1, в то время как базальная секреция СТГ у лиц с ожирением и нормальным весом не отличалась. Эпидемиологические исследования показывают связь абдоминального ожирения и атеросклероза. Известно также, что снижение секреции ГР является одним из важных гормональных последствий ожирения [16]. Несоответствие сниженного ГР нормальному уровню ИРФ-1 при ожирении объясняется повышением активности рецепторов ГР в печени. На уровень ИРФ, кроме ГР, оказывают влияние многие факторы, в том числе физическая активность, инсулинорезистентность, курение, наличие ряда хронических заболеваний.

Выявлена положительная связь ИРФ-1 с артериальной гипертензией как в группе ИБС, так и в группе здоровых. Роль ИРФ-1 в развитии АГ была отмечена у больных акромегалией, у которых ее распространенность выше, чем в общей популяции и составляет в среднем от 30 до 60% (Molitch, 1992; Colao, 2000; Ezzat, 1994). Причина повышения АД, предположительно, включает задержку натрия, ремоделирование сосудов за счет пролиферации меди под влиянием ИРФ-1, а также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ранее было установлено, что ангиотензин II является сильным ингибитором локальной продукции ИРФ-1 [17]. Действительно, лечение ингибиторами АПФ, часто применяемое у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызывает умеренное повышение ИРФ-1, что было доказано в исследованиях Chisalita S. [18]. Таким образом, терапия иАПФ должна учитываться как фактор, влияющий на уровень ИРФ-1. В нашем исследовании выявлена положительная слабая корреляция уровня ИРФ-1 с приемом препаратов иАПФ.

Повышение ИРФ-1 положительно ассоциировалось с выраженностью дислипидемии, а также с концентрацией ТГ. У пациентов, не принимающих статины, выявлена отрицательная связь с уровнем ЛПВП. Похожие результаты приводил Ruotolo G. на примере группы мужчин, перенесших ИМ [19], а также Schneider H. с включением 6773 человек, взятых из поперечного эпидемиологического исследования по оценке сердечно-сосудистого риска – DETECT [5]. Отрицательная связь ИРФ-1 и ЛПВП выявлена в крупном исследовании с участием 1000 человек, где изучалась связь ИРФ-1 и ЛПВП у здоровых лиц без СД [20]. В последнем исследовании было доказано, что связь ИРФ-1 и ЛПВП является независимой от других известных факторов, влияющих на уровень ЛПВП: пол, ожирение, общий холестерин, ТГ и уровень глюкозы в крови.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании многочисленных сложных взаимодействий между ИРФ-1 и патогенезом ИБС. Известно, что миокард и эндотелий сосудов экспрессируют рецепторы как для ГР, так и для ИРФ-1, что позволяет

предположить прямое действие ИРФ-1 и ГР на сердечно-сосудистую систему. ИРФ-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 кардиопротективным действием. Их роль мало изучена.

При изучении базальной секреции ГР в нашем исследовании найдена достоверная связь с наличием ИБС, а также с показателями ремоделирования миокарда: насосной функцией левого желудочка – ФВ, степенью поражения клапанов сердца атеросклеротического генеза – Е/А, а также с маркером раннего атеросклероза – индексом коронарного кальция, что позволяет предположить неслучайный характер их взаимоотношения. По данным литературы, при выраженном ожирении имеется снижение пика секреции ГР, соответствующее критериям дефицита ГР, выявленное с помощью стимулирующих тестов. Различий в базальной секреции ГР у пациентов с ожирением 1-й степени и с нормальным весом в нашем исследовании не обнаружено.

Выводы

1. Дефицит ГР усугубляет патологическое ремоделирование сердечной мышцы у пациентов с высоким функциональным классом ИБС.
2. У пациентов с ожирением относительный дефицит ГР достоверно чаще ассоциируется с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий сердца.
3. У пациентов без ИБС индекс коронарного кальция отрицательно коррелирует с низким уровнем ИРФ-1.
4. У пациентов без ИБС нарушение толерантности к глюкозе достоверно чаще ассоциируется с ростом индекса коронарного кальция.
5. Лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы АПФ), повышают уровень ИРФ-1.
6. Уровень ИРФ-1 может быть полезным индивидуальным индикатором в оценке прогноза ИБС и ХСН у пациентов с ожирением.
7. Избыточная масса тела и ожирение 1-й степени не ассоциируются с риском развития ИБС.
8. Вероятность развития острого коронарного синдрома не коррелирует с уровнем ГР и ИРФ-1.

Заключение

Все больше накапливается данных, что на развитие и течение ИБС, скорее всего, влияют многие факторы, в том числе гормональные и метаболические. По данным литературы и нашим данным, ГР и ИРФ-1 могут рассматриваться как серьезные индивидуальные индикаторы риска и прогноза ИБС, а также служить помощниками в оптимизации ее лечения у конкретного пациента.

- Rosén T, Bengtsson, B.-Å. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *The Lancet* 1990;336(8710):285–288. PMID: 1973979. doi: 10.1016/0140-6736(90)91812-O.
- Janssen, J. A. M. J. L, Stolk RP, Pols HAP, Grobbee DE, Lamberts SWJ. Serum Total IGF-I, Free IGF-I, and IGFBP-1 Levels in an Elderly Population : Relation to Cardiovascular Risk Factors and Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998;18(2):277–282. doi: 10.1161/01.ATV.18.2.277.
- Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106(8):939–944. PMID: 12186797. doi: 10.1161/01.CIR.0000027563.44593.CC.
- Ittermann T, van Noord C, Friedrich N, Dörr M, Felix SB, Nauck M, et al. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization. *Growth Hormone & IGF Research* 2012;22(1):1–5. PMID: 22154520. doi: 10.1016/j.ghir.2011.11.001.
- Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, Bohler S, Sievers C, Pittrow D, et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):153–161. PMID: 18230821. doi: 10.1530/EJE-07-0600.
- Aoi N, Nakayama T, Soma M, Kosuge K, Haketa A, Sato M, et al. Association of the insulin-like growth factor1 gene with myocardial infarction in Japanese subjects. *Hereditas* 2010;147(5):215–224. PMID: 21039458. doi: 10.1111/j.1601-5223.2010.02174.x.
- gov. Clinicaltrials. Evaluation of the Safety and Efficacy of Using Insulin-like Growth Factor-1 in Patients With a Heart Attack (RESUS-AMI). 2013.
- 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 & Metabolism* 2004;89(5):2192–2199. doi: 10.1210/jc.2003-030840.
- Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992;37(5):387–397. PMID: 1486686. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02347.x.
- Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly JM, et al. Reduced Growth Hormone Secretion Is Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(12):5131–5138. doi: 10.1210/jc.2009-1295.
- Huxley HE. The crossbridge mechanism of muscular contraction and its implications. *J Exp Biol* 1985;115:17–30. PMID: 3897443.
- Bredella MA, Lin E, Brick DJ, Gerweck AV, Harrington LM, Torriani M, et al. Effects of GH in women with abdominal adiposity: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology* 2012;166(4):601–611. PMID: 22275471. doi: 10.1530/EJE-11-1068.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet* 2006;368(9536):666–678. PMID: 16920472. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9.
- Kawachi, S.-i. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Are Associated With Early Carotid Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005;25(3):617–621. PMID: 15625284. doi: 10.1161/01.ATV.0000154486.03017.35.
- Brugts MP, Beld, A.W. van den, Hofland LJ, Wansem, K. van der, Koetsveld, P.M. van, Frystyk J, et al. Low Circulating Insulin-Like Growth Factor I Bioactivity in Elderly Men Is Associated with Increased Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(7):2515–2522. PMID: 18413430. doi: 10.1210/jc.2007-1633.
- Beck P, Koumans JH, Winterling CA. Studies of Insulin and Growth Hormone Secretion in Human Obesity. *J Lab Clin Med*. 1964;64:654–667. PMID: 14233154.
- Gustafsson T, Andersson P, Chen Y, Magnusson JO, Arnqvist HJ. Interaction of angiotensin II and the insulin-like growth factor system in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;277(2):499–507. PMID: 10444474.
- Chisalita SI, Dahlstrom U, Arnqvist HJ. Increased IGF1 levels in relation to heart failure and cardiovascular mortality in an elderly population: impact of ACE inhibitors. *European Society of Endocrinology* 2013.
- Ruotolo G, Båvenholm P, Brismar K, Eféndic S, Ericsson C, de Faire U, et al. Serum insulin-like growth factor-I level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: beneficial effects of bezafibrate treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35(3):647–654. PMID: 10716467. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00591-4.
- Fischer F, Schulte H, Mohan S, Tataru M, Kohler E, Assmann G, et al. Associations of insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 2004;61(5):595–602. PMID: 15521962. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02136.x.

Шпагина Ольга Викторовна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

E-mail: shpagina_olga@mail.ru

Бондаренко Ирина Зиятовна

д.м.н, гл.н.с. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

E-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Куклина Мария Дмитриевна

к.м.н., врач Эхо-КГ, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

E-mail: m_kuklina@mail.ru

Манченко Оксана Владимировна

к.м.н., врач КТ, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

E-mail: xana03@mail.ru

Колесникова Галина Сергеевна

д.б.н, гл.н.с. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Гончаров Николай Петрович

д.м.н, профессор, гл.н.с. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России