

Система гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1 на разных этапах течения хронической сердечной недостаточности

А.В. Дронова, Е.Н. Гринёва, М.Ю. Ситникова, Е.В. Шляхто

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Дронова А.В. — очный аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Гринёва Е.Н. — директор Института эндокринологии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), профессор, доктор медицинских наук; Ситникова М.Ю. — руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, профессор, доктор медицинских наук; Шляхто Е.В. — директор ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: aleksandra-dronova@yandex.ru (Дронова Александра Владимировна).

Резюме

Цель исследования — изучение динамики сывороточной концентрации гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) и маркеров системного воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фазы течения ХСН. **Материалы и методы.** В исследование были включены 53 мужчины в возрасте от 47 до 75 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированные в стационар по поводу прогрессирования ХСН. Группу контроля составили 13 пациентов в возрасте от 46 до 69 лет с ИБС и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Исследовали динамику уровней ГР, ИПФР-1, NT фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT pro-BNP) и С-реактивного белка (СРБ) исходно, при стабилизации состояния и через 6 месяцев наблюдения. **Результаты.** У больных ХСН ишемического генеза, госпитализированных при прогрессировании ХСН, по сравнению с группой контроля, выявлено значимое повышение уровня ГР (1,23 и 0,22 мМЕ/л соответственно, $p < 0,01$) с одновременным понижением ИПФР-1 (222 и 415 нг/мл соответственно; $p < 0,01$), что может свидетельствовать о развитии ГР-резистентности. При стабилизации ХСН обнаружено значимое снижение концентрации ГР при сохраненной пониженной концентрации ИПФР-1. Выявлена тесная взаимосвязь ГР и NT pro-BNP на всех этапах обследования: исходно ($r = 0,59$; $p < 0,0001$), при стабилизации ($r = 0,40$; $p < 0,0001$) и через 6 месяцев ($r = 0,43$; $p < 0,0001$). Значимых различий уровня СРБ у больных ХСН по сравнению с группой контроля не выявлено. Однако в динамике выявлено значимое снижение данного показателя у больных ХСН: при стабилизации ($p = 0,01$) и через 6 месяцев ($p = 0,004$). **Выводы.** 1) У больных ишемической ХСН III–IV функциональных классов (ФК) уровень ГР в крови тесно связан с содержанием NT-pro-BNP и колеблется в пределах нормальных значений, однако к моменту стабилизации ХСН отмечается его снижение, сохраняющееся к 6 месяцу наблюдения, по сравнению с величинами, выявленными в фазу декомпенсации. 2) Содержание в крови ИПФР-1 у больных ишемической ХСН III–IV ФК снижено по сравнению с его уровнем у больных ИБС и не меняется в зависимости от выраженности компенсации ХСН. 3) Уровень СРБ при ишемической ХСН в стадии декомпенсации повышен по сравнению с таковым у больных ИБС, снижается по мере стабилизации состояния, особенно к 6 месяцу наблюдения. Выявлена тесная взаимосвязь уровня СРБ с концентрацией ГР в крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, С-реактивный белок.

The growth hormone — insulin-like growth factor-1 axis at different phases of chronic heart failure development

A.V. Dronova, E.N. Grineva, M.U. Sitnikova, E.V. Shlyakhto

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: aleksandra-dronova@yandex.ru (Alexandra V. Dronova, MD, Postgraduate Student).

Abstract

Objective. To study the dynamics of serum growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and markers of system inflammation in patients with chronic heart failure (CHF) depending on different phases of heart failure development. **Design and methods.** 53 men (age 47–75 years old) with coronary artery disease (CAD), hospitalized because of the CHF decompensation, were included. The control group consists of 13 men (age 46–69 years old) with ischemic heart disease and

normal left ventricular ejection fraction (LVEF $\geq 60\%$). Serum GH, IGF-1, NT pro-BNP and C-reactive protein (CRP) were measured at baseline, when stabilization was achieved and every 6 month of follow-up. **Results.** In patients with ischemic CHF, hospitalized due to the CHF decompensation, significant increase of GH level was found, compared to control group (1,23 and 0,22 mME/l, $p < 0,01$). This was accompanied by the decrease in the level of IGF-1 (222 and 415 ng/ml, $p < 0,01$). This condition is known as resistance to GH. Improvement of patients' state is followed by the decrease in GH level with preserved stable low level of IGF-1. The strong interrelation of GH and NT pro-BNP levels remained during follow-up: at baseline ($r = 0,59$; $p < 0,0001$), when stabilization was achieved ($r = 0,40$; $p < 0,0001$) and every 6 month of follow-up ($r = 0,43$; $p < 0,0001$). Serum CRP had no difference in patients with CHF compared to controls. However, CRP level significantly decreased over time: stabilization ($p = 0,01$) and in 6-month period ($p = 0,004$). **Conclusions.** 1) In patients with ischemic CHF III–IV functional class GH level was associated with IGF-1 level and ranged within normal rates. GH level decreased when stabilization was achieved, and did not change in 6 months compared to the level of GH at decompensation phase. 2) IGF-1 level in patients with ischemic CHF was decreased compared to patients with CAD and did not change in different phases of heart failure. 3) CRP level was increased compared to patients with CAD and was decreased at stabilization, as well as in 6-month period of follow-up. The strong interrelation of GH and CRP levels was shown.

Key words: chronic heart failure, growth hormone, insulin-like growth factor-1, C-reactive protein.

Статья поступила в редакцию: 24.10.09. и принята к печати: 15.04.10.

Введение

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) большое участие принимает активация нейрогуморальных систем, при этом наиболее изучено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadrenalовой системы и системы натрийуретических пептидов (NP). За последние годы были проведены исследования, касающиеся роли и места гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) в процессах ремоделирования сердца и прогрессирования ХСН. ГР является физиологическим регулятором роста и сократимости миокарда. Рецепторы и для ГР, и для ИПФР-1 экспрессируются на кардиомиоцитах, что определяет их роль как модуляторов структуры и функции миокарда. ГР может воздействовать на сердце как непосредственно, так и через индукцию местных или системных ИПФР-1 и ИПФР-2, которые могут влиять на миокард через эндокринные, паракринные или аутокринные механизмы и циркулируют в сыворотке преимущественно в виде комплексов со связывающими белками [1–3].

Согласно Van den Berg (2003), при тяжелой ХСН появляется дисбаланс, при котором уменьшается амплитуда выброса ГР, и его количество, вырабатываемое в пульсовом режиме, становится редуцированным, тогда как непulsаторная фракция ГР остается повышенной [4]. Поскольку только pulsаторная фракция ГР коррелирует с циркулирующим уровнем ИПФР-1, данный показатель при ХСН снижается, что можно расценивать как развитие ГР-резистентности. Снижение уровня ИПФР-1 является биохимическим маркером ухудшения анаболических процессов, а относительный ГР-дефицит, возникающий из-за уменьшения его pulsаторной секреции, принимает участие в патогенезе синдрома истощения, возникающего при терминальной ХСН [5–7].

В ранее проведенных исследованиях получены противоречивые данные, касающиеся состояния оси ГР-ИПФР-1 при ХСН [8–9, 11–15, 17]. Возможно, это связано с тем, что изучались больные, находящиеся на разных этапах течения ХСН, а этот факт (стабильная фаза, прогрессирование ХСН или декомпенсация состояния) может оказывать влияние на состояние оси

ГР — ИПФР-1; на состояние этой системы может воздействовать и этиология сердечной недостаточности.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики сывороточной концентрации ГР, ИПФР-1 и маркеров системного воспаления у пациентов с ХСН в зависимости от фазы ее течения.

Материалы и методы

Критерии включения: подписанное информированное согласие; мужской пол; возраст 46–75 лет; ХСН ишемической этиологии; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ФВ $\leq 45\%$); клиника нарастания ХСН на момент включения в исследование. **Критерии исключения:** сердечно-сосудистые события, перенесенные в течение трех месяцев; наличие тяжелой сопутствующей патологии печени и почек, неконтролируемой артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление (АДс) ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (АДд) ≥ 90 мм рт. ст.), онкопатологии, воспалительных заболеваний, сахарного диабета.

В исследование были включены 53 мужчины (основная группа) в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст составил 62 года), госпитализированные в стационар по поводу прогрессирования ХСН. Их обследование проводилось в 3 этапа: при госпитализации, при стабилизации состояния (на 14–20 день пребывания в стационаре) и через 6 месяцев. Группа контроля была представлена 13 пациентами в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст — 56 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сохранной ФВ ЛЖ (ФВ $\geq 60\%$).

Помимо рутинных исследований, входящих в стандартное обследование больных ХСН, определяли содержание в крови ГР (IRMA, IMMUNOTECH, Чехия) и ИПФР-1 (IRMA, IMMUNOTECH, Чехия) радиоиммунным методом; NT-про-BNP иммунохемиметрическим методом (Roche Diagnostics, Франция) и C-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным иммунотурбометрическим методом (Roche Diagnostics, Франция). Забор крови осуществляли из кубитальной вены после 30-ми-

нутного отдыха пациента, утром, натощак до приема лекарственных препаратов. Показатели внутрисердечной гемодинамики исследовали с использованием аппарата «VING MED-CFM 800».

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA v.7.0. Сравнивали отдельные показатели по их средним значениям в группах с использованием однофазного дисперсионного анализа. Поскольку показатели имели сильно асимметричное распределение (с большой положительной асимметрией), в процессе анализа проводилось логарифмирование. Сравнение между группами проводили по средним геометрическим значениям, при этом доверительные интервалы оказались сильно асимметричны. Парное сравнение показателей в динамике и в группах проводилось методом множественных сравнений Шеффе. Корреляции между количественными характеристиками оценивали по величине корреляции Пирсона. При описании значений показателей в подгруппах, имеющих близкое к нормальному симметричному распределению, использовали среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm m$), а для показателей с несимметричным распределением — среднее геометрическое значение и 67 % доверительный интервал ($X_g \div x$). Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследованных больных. При госпитализации в стационар по поводу нарастания ХСН у 25 пациентов был диагностирован III функциональный класс (ФК) ХСН, у 28 — IV ФК ХСН. Длительность ХСН к моменту госпитализации колебалась от 1 года до 7 лет и в среднем составила $4,1 \pm 0,2$ года. Продолжительность ИБС в среднем составила 9,2 года. Три четверти больных в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда, из них в 38 % случаев — повторный. У 19 пациентов сформировалась хроническая аневризма ЛЖ. У 70 % пациентов свой вклад в развитие ХСН внесла артериальная гипертензия, длительность которой в среднем составила 9,5 лет. У 7 больных течение артериальной гипертензии осложнилось развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. 24 человека перенесли в анамнезе тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), у 32 больных имелась постоянная форма фибрилляции предсердий и у 31 — желудочковые нарушения ритма высоких градаций. Из сопутствующей патологии у 22 пациентов имелся хронический обструктивный бронхит вне обострения. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 77 %.

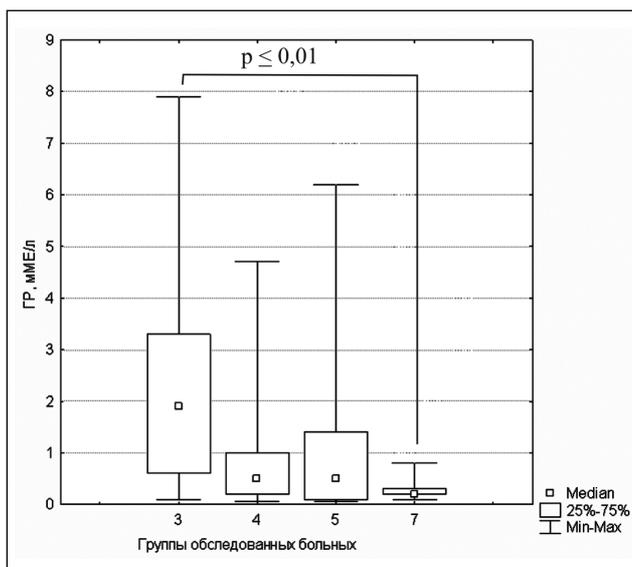
При госпитализации пациентам была назначена комбинированная терапия, в составе которой все пациенты получали диуретики (исходно парентерально, при стабилизации состояния перорально); при этом 17 больных принимали одновременно более 3 препаратов из этой группы. Все больные получали β -адреноблокаторы с постепенной титрацией дозы, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА); 12 больных принимали дигоксин. На фоне проводимой медикаментозной

терапии у 20 пациентов была достигнута стабилизация ХСН на уровне III ФК, у 33 больных — II ФК.

За 6 месяцев наблюдения скончались 5 больных, 9 человек отказались от дальнейшего обследования. Повторно были обследованы 39 человек. У 8 больных выраженность ХСН соответствовала III ФК, у 31 — II ФК.

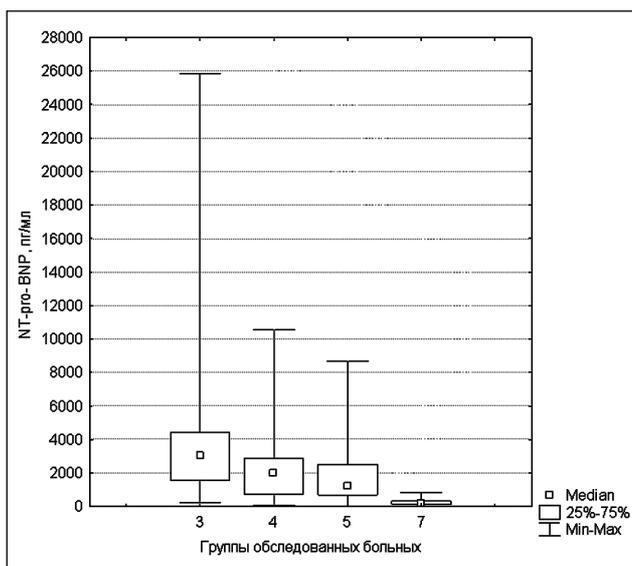
В течение 6 месяцев наблюдения у 10 пациентов было по 1 госпитализации по поводу нарастания ХСН; госпитализаций по поводу острых сердечно-сосудистых

Рисунок 1. Динамика уровня гормона роста у больных хронической сердечной недостаточностью в сравнении с группой контроля



Примечание: 3 — декомпенсация хронической сердечной недостаточности; 4 — стабилизация в стационаре; 5 — обследование через 6 месяцев; 7 — контрольная группа.

Рисунок 2. Динамика уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью в сравнении с группой контроля



Примечание: NT-pro-BNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид; 3 — декомпенсация хронической сердечной недостаточности; 4 — стабилизация в стационаре; 5 — обследование через 6 месяцев; 7 — контрольная группа.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ПО ОСНОВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

	Больные	ХСН		Контроль	
Параметр	Декомпенсация (n = 53)	Стабилизация (n = 53)	Через 6 мес. (n = 39)	(n = 13)	p
N группы	1	2	3	4	
Возраст*, лет	62 ± 7,7	-	-	55,9 ± 7,3	ns
ФК ХСН*, n (%)	III–32 (60) IV–21 (40)	II–32 (60) III–21 (40)	II–8 (21) III–31 (79)	-	
ИМТ*, кг/рост, м ²	28,5 ± 4,5	26,7 ± 4,3	26,7 ± 4,3	28,7 ± 1,7	ns
ФВ лж*, %	35 ± 11	-	35 ± 12	60 ± 8	p _{1,4} ≤ 0,0001 p _{3,4} ≤ 0,0001
Доза ИАПФ и АРА **	10–15	20–25	40–50	-	
Доза β-адреноблокаторов **	10–15	25–30	50–60	-	
ГР***, мМЕ/л	1,23 [0,05 ÷ 0,89]	0,44 [0,14 ÷ 1,42]	0,48 [0,12 ÷ 1,89]	0,22 [0,12 ÷ 0,41]	p _{1,4} ≤ 0,01
ИПФР-1***, нг/мл	222 [98 ÷ 502]	229 [116 ÷ 454]	259 [118 ÷ 566]	429 [263 ÷ 701]	p _{1,4} ≤ 0,01
NT-про-BNP***, пг/л	2511 [970 ÷ 6501]	1445 [492 ÷ 4244]	1144 [367 ÷ 3567]	120 [23 ÷ 622]	p _{1,4} ≤ 0,0001 p _{2,4} ≤ 0,0001 p _{3,4} ≤ 0,0001
СРБ***, мг/л	4,77 [1,92 ÷ 11,85]	3,00 [0,97 ÷ 9,28]	2,37 [0,79 ÷ 7,14]	1,92 [0,46 ÷ 8,00]	ns

Примечание: сравнение каждой группы с контролем; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; ГР — содержание гормона роста в крови; ИПФР-1 — содержание инсулиноподобного фактора роста-1 в крови; NT-про-BNP — содержание в крови N-концевого промозгового натрийуретического пептида; СРБ — содержание в крови С-реактивного белка; * — величины представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± m); ** — % от рекомендуемой дозы (ОССН, 2007); *** — величины представлены в виде среднего геометрического значения ÷ доверительный интервал [X_g ÷ x]; ns — статистически незначимые различия.

событий у этих больных не было. Через 6 месяцев схема терапии была такой же, как на момент выписки; при этом дозы ИАПФ/АРА были оттитрованы до 40–50 %, а β-адреноблокаторов — до 50–60 % от рекомендованной дозы (ОССН, 2007); у 26 % пациентов удалось снизить дозу диуретиков.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. У пациентов, госпитализированных в стационар по поводу нарастания ХСН, уровень ГР не превышал нормальные значения (верхняя граница нормы < 20 мМЕ/л), но был значительно выше, чем в группе контроля (p < 0,01). Наряду с повышением ГР, было выявлено почти двукратное снижение ИПФР-1 по сравнению с этим показателем в группе контроля, однако этот показатель также был в пределах нормальных значений. При оценке уровня ГР по сравнению с исходной величиной в динамике выявлено значимое уменьшение его концентрации как к моменту стабилизации состояния (p < 0,0001), так и к 6 месяцу наблюдения (p < 0,0001) (рис. 1). Значимой динамики содержания ИПФР-1 в крови при обследовании выявлено не было. Не выявлено зависимости уровня ГР и ИПФР-1 от факта наличия артериальной гипертензии в анамнезе.

При оценке концентрации NT-про-BNP установлено закономерное повышение его содержания в крови у больных с ХСН на момент госпитализации по сравнению с

пациентами из группы контроля (p < 0,0001). К моменту стабилизации состояния у пациентов с ХСН выявлено снижение содержания NT-про-BNP (p < 0,0001), сохраняющееся к 6 месяцу наблюдения (p < 0,0001) по сравнению с его величинами на момент госпитализации (рис. 2).

Значимых различий содержания СРБ в крови у больных ХСН и пациентов контрольной группы не было. Однако, в динамике определялось снижение уровня СРБ к моменту стабилизации состояния (p = 0,01) и к 6 месяцу (p = 0,004) по сравнению с исходной величиной.

В основной группе на всех этапах наблюдения прослеживалась корреляционная связь между содержанием в крови NT-про-BNP и (логарифмированным) уровнем ГР: в стадии декомпенсации (r = 0,59; p < 0,0001), стабилизации (r = 0,40; p < 0,003) и через 6 месяцев (r = 0,43; p = 0,004).

Обсуждение

В ряде исследований у нелеченых пациентов в стадии декомпенсации ХСН было выявлено значительное повышение уровня ГР [9–10]. При достижении стабилизации ХСН на фоне проводимой терапии описано значительное снижение секреции ГР и ИПФР-1 у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [12–16]. Исследования по оценке динамики уровня ГР у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при наблюдении в течение года

продемонстрировали неблагоприятный прогноз у больных с низким уровнем ГР, что связывалось с дилатацией ЛЖ и развитием ХСН вследствие его дефицита [17].

Выявление сниженного базального концентрационного пика ГР у больных ХСН послужило основанием для добавления рекомбинантного ГР к комплексной терапии сердечной недостаточности у ГР-дефицитных больных. Это диктует необходимость оценки статуса оси ГР-ИПФР-1 у больных ХСН для уточнения необходимости применения такой терапии в каждом конкретном случае [18–21].

Учитывая изменения терапии в течение 6 месяцев наблюдения, мы проанализировали возможность влияния этого фактора на уровень исследуемых показателей. На основании проведенных ранее исследований установлено, что диуретики и ИАПФ/АРА не оказывают воздействия на секрецию ГР, тогда как β -адреноблокаторы способствуют увеличению его секреции [18–19]. В нашем исследовании титрация дозы β -адреноблокаторов с постепенным увеличением к 6 месяцу наблюдения сопровождалась снижением уровня ГР в динамике, в связи с чем нельзя исключить зависимость между дозой β -адреноблокаторов и уровнем ГР в крови у больных, находящихся в стабильной фазе течения ХСН.

Одним из маркеров ХСН, широко используемых в клинической практике в последнее время, является мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его концевой фрагмент — NT-про-BNP [22–24]. Основным стимулом к их высвобождению является повышение растяжимости отдельных участков миокарда, возникающее вследствие регионального или глобального нарушения систолической или диастолической функции ЛЖ. Уровень NT-про-BNP выше 125 пг/мл может указывать на раннюю кардиальную дисфункцию и повышенный риск кардиальных осложнений. Выявленная нами прямая корреляционная зависимость уровня ГР и уровня NT-про-BNP ранее не описана. Эта взаимосвязь может отражать непосредственное влияние выраженности ХСН на уровень ГР в крови у больных ХСН.

При ХСН происходит активация хронического воспаления, следствием которого становится усиление процессов катаболизма. Одним из биомаркеров воспаления является СРБ, используемый и для определения кардиоваскулярного риска, в том числе у пациентов с ХСН [25–26]. Гормон роста, стимулирующий анаболические процессы, является основным из факторов, противодействующих процессам катаболизма. Выявленная нами корреляционная зависимость между уровнем СРБ и содержанием в крови ГР при обследовании больных через 6 месяцев наблюдения ($r = 0,38$; $p < 0,01$) может отражать относительный баланс анаболической и катаболической систем в фазе стабилизации сердечной недостаточности.

При декомпенсации ХСН нами выявлено достоверное повышение уровня ГР у пациентов, госпитализированных в стационар с нарастанием ХСН по сравнению с группой контроля. В связи с наличием повышенного уровня ГР с одновременным снижением ИПФР-1 можно предположить развитие синдрома ГР-резистентности у

этой ситуации. Этот синдром часто сопровождается хронические состояния и является фактором их неблагоприятного прогноза [4–5].

В связи с тем, что одним из основных эффектов ГР является клеточная пролиферация и синтез белка, можно предположить, что повышение его концентрации, выявляемое в стадии декомпенсации ХСН, может носить компенсаторный характер и способствовать увеличению инотропной функции сердца. Однако ожидаемого воздействия ГР на миокард не происходит из-за развития резистентности к ГР, которая нами выявлена на всех этапах течения ХСН: декомпенсации и стабилизации, а также при обследовании через 6 месяцев. Более низкий уровень ГР в отдаленном периоде стабильного течения ХСН может отражать некоторое уменьшение ГР-резистентности на фоне адекватной стабильной терапии.

Выводы

1. У больных ишемической ХСН III–IV ФК уровень ГР в крови тесно взаимосвязан с содержанием NT-про-BNP и колеблется в пределах нормальных значений, однако к моменту стабилизации состояния отмечается его снижение, сохраняющееся к 6 месяцу наблюдения, по сравнению с величинами, выявленными в фазе декомпенсации ХСН.

2. Содержание в крови ИПФР-1 у больных ишемической ХСН III–IV ФК снижено по сравнению с его уровнем у больных ИБС и не меняется в зависимости от выраженности компенсации ХСН.

3. Уровень СРБ при ишемической ХСН в фазе декомпенсации значительно повышен по сравнению с таковым у больных ИБС и снижается по мере стабилизации состояния, вплоть до 6 месяцев наблюдения. Выявлена тесная взаимосвязь уровня СРБ с содержанием ГР в крови.

Литература

1. Anker S.D., Al-Nasser F.O. Chronic heart failure as a metabolic disorder // *Heart Fail. Monit.* — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 42–49.
2. Meyers D.E., Cuneo R.C. Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart // *J. Mayo Clin. Proc.* — 2003. — Vol. 78, № 12. — P. 1521–1526.
3. Colao A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. Review article // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 69, № 3. — P. 347–358.
4. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness // *Endocrinol. Metab. Clinics.* — 2003. — Vol. 32, № 7. — P. 11–19.
5. Anker S.D., Volterani M., Plaum C. et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38, № 2. — P. 443–452.
6. Donaghy A.J., Baxter R.C. Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant states // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1996. — Vol. 10, № 3. — P. 421–446.
7. Niebauer J., Pflaum C., Clark A.L. et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32, № 2. — P. 393–397.
8. Volterani M., Giustina A., Lorusso R., Giordano A. Does growth hormone play a role in chronic heart failure? // *Heart Fail. Monit.* — 2002. — Vol. 3, № 2. — P. 60–64.
9. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S., Wahi P.L., Poole-Wilson P.A., Harris P.C. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80, № 2. — P. 299–305.

10. Ferrari R., Anand I.S., Ceconi C., De Giuli F., Poole-Wilson P.A., Harris P.C. Neuroendocrine response to standing and mild exercise in patients with untreated severe congestive heart failure and chronic constrictive pericarditis // *Heart*. — 1996. — Vol. 76, № 1. — P. 50–55.
11. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al. Hormonal change and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 526–534.
12. Frustaci A., Perjane G.A., Gentiluni N., Russo M.A. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 97, № 4. — P. 503–511.
13. Dreifuss P. Dilated cardiomyopathy and growth hormone // *J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 91, № 12. — P. 973–977.
14. Giustina A., Bonadonna S., Burattin A. et al. Growth hormone secretion in heart failure // *Minerva Endocrinol.* — 2003. — Vol. 28, № 1. — P. 1–11.
15. Duncan B., Moyna N.M., Heller G.V. et al. A 24-hour comparison of serum growth hormone concentrations in patients with heart failure versus healthy controls // *Pharmacotherapy*. — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 147–152.
16. Kontoleon P.E., Anastasiou-Nava M.I., Papapetrou P.D. et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 87, № 2003. — P. 189–193.
17. Теплаков А.Т., Телкова И.Л., Карпов Р.С. Взаимосвязь соматотропного гормона с постинфарктным ремоделированием сердца и клиническим прогнозом у больных инфарктом миокарда // *Клинич. мед.* — 2001. — № 2. — С. 37–42.
18. Tien M.H., Kenney J.K., Munger M.A. Growth hormone: A promising treatment for the failing heart? // *Pharmacotherapy*. — 2000. — Vol. 20, № 9. — P. 1096–1106.
19. Climent V., Marin F., Pico A. Pharmacologic therapy in growth hormone disorders and the heart // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1399–1407.
20. Lombardi G., Di Somma C. Growth hormone and cardiac function // *J. Ann. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 61, № 1. — P. 16–21.
21. Tien M.H., Corvoisier P.L., Chanson P. Cardiac effects of GH-Treatment in CHF: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 92, № 1. — P. 180–185.
22. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2004. — Vol. 6, № 3. — P. 295–300.
23. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) — NT-про-BNP, при кардиоваскулярной патологии // *Лаб. медицина*. — 2006. — № 8. — С. 13–19.
24. Беленков Ю.Н. BNP — современный биомаркер ХСН // *Кардиология*. — 2008. — Т. 48, № 6. — С. 62–69, 26–28.
25. Danesh I., Wheeler I.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1387–1397.
26. Sabatine M.S., Morrow D.A., Jablonski K.A. et al. Prognostic significance of the centers for disease control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut point for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 12. — P. 1528–1536.