

Циркулирующий фактор роста гепатоцитов (HGF) у больных с хронической сердечной недостаточностью, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа и нарушением жирового обмена

¹Кочегура Т.Н., ¹Макаревич П.И., ²Овчинников А.Г., ²Жигунова Л.В., ²Лахова Е.Л., ³Шестакова М.В., ²Агеев Ф.Т., ¹Парфенова Е.В.

¹ГУНУ Факультет Фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва
(декан – академик РАН и РАМН В.А. Ткачук)

²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(директор – академик РАН и РАМН Е.И. Чазов)

³ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Оценка уровня циркулирующего фактора роста гепатоцитов (HGF) в плазме крови больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением. Изучение связи уровня HGF с показателями углеводного и жирового обмена, классическими биохимическими маркерами тяжести ХСН, параметрами функции сердца.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 100 пациентов, среди которых 20 человек составили группу контроля, 30 больных с ХСН, 25 больных с ХСН, сочетающейся с СД2, и 25 больных с СД2 без ХСН. Количественное определение циркулирующего HGF плазмы крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты. Уровень HGF повышен в плазме крови больных с ХСН и больных с СД2 типа в сравнении с группой контроля. Наиболее значительное повышение HGF наблюдается у больных с ХСН, сочетающейся с СД2, и коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,52$, $p=0,03$). В объединенной группе пациентов уровень HGF коррелирует с величиной индекса массы тела (ИМТ) ($r=0,42$, $p=0,007$). В контрольной группе у лиц с ИМТ больше 30 кг/м^2 уровень HGF был достоверно выше, чем у пациентов с ИМТ менее 30 кг/м^2 ($324,1 \pm 107,7 \text{ пг/мл}$ vs $436,9 \pm 112,3 \text{ пг/мл}$, $p=0,03$). В группах больных достоверных различий в зависимости от величины ИМТ обнаружено не было, хотя тенденция к более высокому уровню HGF у больных с ожирением наблюдалась в группе больных с ХСН, сочетающейся с СД2 ($626,1 \pm 254,1 \text{ пг/мл}$ vs $742,0 \pm 210,7 \text{ пг/мл}$ соответственно, $p > 0,05$).

Циркулирующий уровень HGF коррелирует с концентрацией натрийуретического пептида NT-proBNP в сыворотке и структурно-функциональными параметрами сердца, такими как размер и максимальный объем левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, конечно-систолический размер и конечно-систолический объем, конечно-диастолический размер и конечно-диастолический объем, что позволяет рассматривать HGF в качестве кандидатного маркера неблагоприятного ремоделирования миокарда при постинфарктной ХСН.

Заключение. Уровень HGF в плазме крови может являться маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, сочетающейся с метаболическими расстройствами (СД2 и ожирением), что должно быть проверено в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, циркулирующий фактор роста гепатоцитов

Circulating hepatocyte growth factor (HGF) in patients with comorbidity of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and impaired lipid metabolism

¹Kochegura T.N., ¹Makarevich P.I., ²Ovchinnikov A.G., ²Zhigunova L.V., ²Lahova E.L., ³Shestakova M.V., ²Ageev F.T., ¹Parfenova E.V.

¹Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russian Federation

²Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russian Federation

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate the plasma level of circulating hepatocyte growth factor (HGF) in patients with comorbidity of post-infarction chronic heart failure (CHF), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. We also aimed to assess possible correlations between HGF levels and parameters of carbohydrate and lipid metabolism, as well as myocardial functional characteristics and classic biochemical severity markers for CHF.

Materials and methods. We enrolled 100 patients for participation in this study, including the following subgroups: 20 individuals without cardiovascular and glycemic disorders, 30 patients with CHF, 25 patients with CHF/T2DM comorbidity and 25 diabetic patients with no signs of heart failure. Quantitative plasma HGF analysis was performed with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Plasma HGF was elevated both in patients with CHF and T2DM as measured against healthy control group. The elevation was most prominent in patients with CHF/T2DM comorbidity and was found to correlate with HbA_{1c} level ($r=0.52$, $p=0.03$). Plasma HGF also correlated with BMI ($r=0.42$, $p=0.007$) in a unified study group, though we observed no statistically significant difference between subgroups with a trend toward higher HGF in obese patients with CHF/T2DM comorbidity (626.1 ± 254.1 pg/ml vs 742.0 ± 210.7 pg/ml respectively; $p > 0.05$). Interestingly, plasma HGF was also significantly higher in controls with BMI > 30 kg/m² (324.1 ± 107.7 pg/ml vs 436.9 ± 112.3 pg/ml, $p=0.03$).

Circulating HGF correlated with plasma levels of N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and such structural and functional myocardial characteristics as left atrial size and maximum volume along with left ventricular ejection fraction (EF), end-diastolic volume (EDV) and end-diastolic dimension (EDD).

Conclusion. These findings suggest that HGF may potentially serve as a prediction marker for unfavorable myocardial remodeling and poor prognosis in CHF patients with T2DM and obesity, though this possibility should be further investigated in follow-up studies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, circulating hepatocyte growth factor

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) широко распространена в популяции, что представляет собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Около 1% взрослого населения развитых стран страдают сердечной недостаточностью, а у людей старше 70 лет частота ХСН на порядок выше (около 10%) [1, 2, 3]. По данным исследования «Эпоха», в России клинические признаки ХСН имеют более 8,2 млн человек и для 880 000–960 000 человек ежегодно сердечная недостаточность является причиной смерти [4]. ХСН – это комплексный синдром, представляющий собой исход многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, приводящий к потере части миокарда, который не восстанавливается за счет эндогенных репаративных процессов; артериальная гипертония, приводящая к развитию диффузного фиброза сердца; воспалительные и аутоиммунные, генетические заболевания миокарда, пороки сердца. Подавляющее число больных с ХСН – это лица с постинфарктной сердечной недостаточностью. Хотя за последние 20 лет был сделан существенный прогресс в лечении как ИБС и инфаркта миокарда, так и ХСН, ее прогноз остается фатальным, и все виды имеющейся терапии направлены только на ограничение ее прогрессирования. Отчасти это обусловлено тем, что важнейшие подгруппы пациентов с ХСН достаточно не исследованы. Это особенно касается пациентов, у которых ХСН сочетается с метаболическими расстройствами, такими как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение. Известно, что пациенты с ХСН, сочетающейся с инсулинорезистентностью и СД2, характеризуются значительно более тяжелым течением и плохим прогнозом, что диктует необходимость более ранней диагностики такого сочетания, более агрессивного ведения таких больных и разработки новых подходов к их терапии [4, 5]. Для этого необходим поиск дополнительных диагностических и прогностических биомаркеров, которые могут быть использованы для определения тактики ведения этой категории больных с ХСН наряду с классических биомаркерами, такими как натрийуретические пептиды (BNP, NT-pro-BNP).

В последние годы большое внимание привлечено к изучению роли фактора роста гепатоцитов (HGF – Hepatocyte Growth Factor) как диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. HGF секретируется клетками мезенхимального происхождения и является плеотропным фактором, который регулирует рост, подвижность и морфогенез различных типов клеток, несущих HGF рецептор c-met [6]. Первоначально он был открыт как сильный митоген для гепатоцитов, почему и получил свое название. Однако позже были обнаружены его эффекты на другие клетки, включая эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные, двигательные нейроны, стволовые клетки сердца и пр. Он стимулирует ангиогенез, являясь сильным митогеном и хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток, подавляет апоптоз эндотелия, играя критическую роль в его восстановлении после повреждения [7], обладает противовоспалительным действием, проявляя благодаря этим свойствам антиатерогенную активность [8]. Индуцируя экспрессию матриксных металлопротеаз, HGF оказывает мощный антифибротический эффект [9]. Он подавляет апоптоз кардиомиоцитов, активизирует миграцию в очаг повреждения резидентных стволовых клеток сердца, стимулируя репаративные процессы в миокарде [10]. Помимо этого HGF является митогеном и инсулиноподобным агентом для бета-клеток. Нарушение HGF/c-met сигналинга способствует гибели бета-клеток и ускоряет развитие диабета [10, 11, 12]. В почках HGF опосредует эпителио-стромальные и эндотелио-мезангиальные взаимодействия, способствуя локальным репаративным процессам, ведущим к регрессии гломерулосклероза при диабетической нефропатии [13, 14]. HGF присутствует в периферической крови, хотя происхождение циркулирующего HGF не выяснено. Плазменная концентрация HGF увеличена при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как артериальная гипертония [15], атеросклероз [16], инфаркт миокарда [17], инсульт [18].

Однако диагностическое или прогностическое значение плазменного уровня HGF мало исследовалось у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и эндо-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Контроль (1)	ХСН (2)	ХСН+СД2 (3)	СД2 (4)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
Всего, n=100	20	30	25	25						
Возраст, годы	54,05±8,4	59,9±8,6	61,1±6,9	62,2±7,4	0,01	0,003	0,01	0,71	0,60	0,90
Пол, м/ж	16/4	26/4	21/4	9/16	0,81	0,96	0,008	0,91	0,0003	0,001
ИМТ, кг/м ² , Me (25%;75%)	28,5 (23,9; 31,3)	28,9 (25,7; 32,7)	33,5 (30,4; 35,0)	30,5 (30,4; 35,0)	0,31	0,001	0,05	0,009	0,19	0,14
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (65)	20 (66,7)	19 (76)	16 (64)	0,85	0,63	0,80	0,64	0,93	0,53
Стенокардия напряжения, n (%)	-	14 (46,7)	10 (40)	-	-	-	-	0,08	-	-
Анамнез ИБС, лет	-	5,8±4,3	8,0±4,8	-	-	-	-	0,28	-	-
Длительность ХСН, лет	-	3,07±2,5	3,75±2,8	-	-	-	-	0,32	-	-
Длительность СД2, лет	-	-	7,07±5,6	10,2±5,3	-	-	-	0,21	-	-
Инфаркт миокарда, n (%)	-	30 (100)	25 (100)	-	-	-	-	-	-	-
Вмешательства по реваскуляризации КА, n (%)	-	11 (36,7)	5 (20)	-	-	-	-	0,29	-	-
ФК NYHA II / III, n (%)	-	24/6	13/12	-	-	-	-	0,05	-	-
Тест 6-минутной ходьбы, м	-	385,1±65,5	251,8±66,3					<0,0001		
NT-proBNP, пг/мл	52,8±67,1	1026,9±1858,6	1439,9±1659,9	173,8±296,5	<0,00001	<0,00001	0,03	0,13	<0,00001	<0,0001
Log NT-proBNP, пг/мл	1,52±0,42	2,64±0,50	2,87±0,55	1,89±0,54	<0,00001	<0,00001	0,02	0,11	<0,00001	<0,00001

ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца

кринной патологией, в частности при сердечной недостаточности, сочетающейся с метаболическими расстройствами. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что уровень циркулирующего HGF мог бы быть дополнительным диагностическим и прогностическим маркером, а также маркером эффективности терапии у данной категории больных ХСН. В связи с этим целью данной работы было исследование уровня HGF в плазме крови больных с постинфарктной ХСН, сочетающейся с метаболическими расстройствами (СД2 и ожирением), и изучение связи уровня циркулирующего HGF с показателями углеводного и жирового обмена, классическими биохимическими маркерами тяжести ХСН, параметрами функции сердца.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных, в возрасте от 40 до 73 лет, распределенных в четыре группы. Первую группу составили 20 относительно здоровых добровольцев; вторую – 30 больных с постинфарктной ХСН (фракция выброса (ФВ) <40%) II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской

Ассоциации Сердца (NYHA), третью – 25 больных с постинфарктной ХСН (ФВ <40%) II–III ФК NYHA, в сочетании с СД2; четвертую – 25 больных с СД2 без ХСН. На момент включения в исследование среди больных ХСН в сочетании с СД2 11 человек находились в стадии декомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c}=9,26±1,79), 14 человек – в стадии компенсации и субкомпенсации (HbA_{1c}=6,72±0,41); среди больных с СД2 без ХСН 22 человека – в стадии компенсации и субкомпенсации (HbA_{1c}=6,56±0,52) и 3 человека – в стадии декомпенсации (HbA_{1c}=9,05±1,19) [25].

На момент включения в исследование все больные с ХСН получали базисную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторами, 80% больных с ХСН дополнительно получали диуретики (калийсберегающие – спиронолактон; тиазидные – гипотиазид, «петлевые» – лазикс), 14% (8 больных) – сердечные гликозиды (дигоксин). Больные с СД2 получали пероральную сахароснижающую терапию, включающую бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины второй и третьей генерации (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), ингибиторы α-гликозидаз (акарбоза), 4 больных – инсулин.

Таблица 2

Метаболический профиль больных, включенных в исследование

Лабораторные показатели	Контроль (1)	ХСН (2)	ХСН+СД2 (3)	СД2 (4)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
ИРИ, мкЕд/мл	13,72±10,5	13,41±5,9	22,5±19,5	17,5±7,9	0,47	0,06	0,05	0,05	0,03	0,82
С-пептид, нг/мл	2,7±1,07	3,4±0,9	12,2±29,9	4,14±1,4	0,05	<0,00001	0,001	0,0004	0,025	0,06
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,2±0,5	5,5±0,7	10,6±4,3	7,6±2,8	0,21	<0,00001	<0,001	<0,00001	0,002	0,03
HbA _{1c} %	5,5±0,3	6,02±0,4	7,9±1,8	7,1±1,3	0,0001	<0,00001	<0,00001	<0,001	<0,001	0,20
НОМА-IR	3,2±2,6	3,4±1,8	-	-	0,31	-	-	-	-	-
ОХС, ммоль/л	5,6±0,9	4,5±1,3	4,6±1,3	5,4±1,05	0,001	0,020	0,46	0,70	0,007	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,9	2,8±1,3	2,6±0,8	3,4±0,9	0,006	0,003	0,32	0,84	0,06	0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,31	1,08±0,20	0,97±0,29	1,37±0,27	0,22	0,01	0,11	0,029	0,003	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,47±0,57	1,31±0,50	2,08±1,81	1,58±0,67	0,35	0,52	0,69	0,11	0,31	0,74
hs-СРБ, мг/л	0,17±0,2	0,36±0,5	0,54±0,5	0,29±0,3	0,13	0,002	0,08	0,04	0,79	0,10
Мочевая кислота, ммоль/л	337,3±62,6	334,9±73,0	385,0±98,3	279,3±76,3	0,91	0,13	0,05	0,07	0,05	0,001

ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance index; ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, hs-СРБ – high sensitive С-реактивный белок.

Критерием исключения служило наличие инфаркта миокарда и инсульта давностью менее 12 месяцев, перикардита, ревматического порока сердца, инфекционного эндокардита, тяжелой сопутствующей патологии (злокачественных заболеваний, хронических заболеваний легких, почечной недостаточности, коллагенозов, заболеваний печени).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца всем обследуемым проводилась трансторакальная Эхо-КГ на ультразвуковом аппарате iE 33 фирмы Philips. Для повышения точности измерений в каждом случае усредняли значения, полученные в 5 последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Для определения ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунотурбидиметрическим методом. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) плазмы крови исследован твердофазным иммуноферментным методом. Уровень мочевой кислоты исследован колориметрическим методом.

Количественное определение циркулирующего HGF плазмы крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы R&D Systems (США) для определения уровня HGF человека (Human HGF Quantikine ELISA Kit).

Определение сывороточного уровня NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида), С-пептида и иммунореактивного инсулина проводилось методом ИФА с помощью набора реактивов фирмы Elecsys and cobas analyzers на приборе Roche Achi Elecsys 2010. Референсные значения для инсулина и С-пептида составляли 2,6–24,9 мкЕд/мл и 1,1–4,4 нг/мл соответственно. Для определения чувствительности тканей к инсулину у больных группы контроля и ХСН без СД2 рассчитывался индекс НОМА-IR: $\text{НОМА-IR} = \text{ИРИ} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Данные представлены в виде среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Для определения значимости различий между независимыми группами использовали непарный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический тест Манна-Уитни в случае ненормального распределения. Для нахождения корреляции между исследуемыми параметрами при нормальном распределении данных использовался коэффициент Пирсона, а при ненормальном распределении – коэффициент Спирмена. Во всех случаях нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка данных производилась при помощи программных пакетов Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

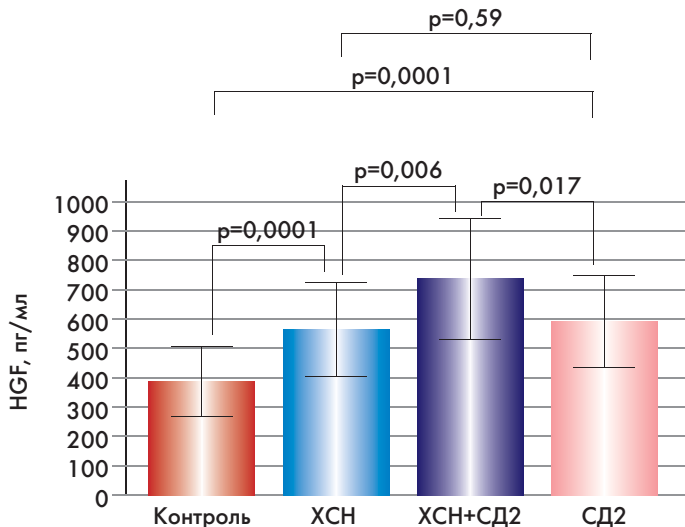


Рис. 1. Уровень циркулирующего HGF у больных с ХСН и СД2.

Результаты и обсуждение

Основные клиничко-демографические характеристики и метаболический профиль больных представлены в таблицах 1, 2.

При анализе уровня HGF в плазме крови было обнаружено, что наименьшая концентрация HGF наблюдалась у лиц контрольной группы и составляла 386,2±121,8 пг/мл; у больных с ХСН она была выше на 46%, составляя в среднем 562,1±158,3 пг/мл ($p=0,0001$). У больных с ХСН, сочетающейся с СД2 (ХСН+СД2), концентрация HGF была почти вдвое выше значений в контрольной группе ($p < 0,0001$) и на 30% превышала его уровень у больных с ХСН без СД2 ($p=0,006$), достигая 733,3±205,5 пг/мл. В группе больных с СД2 без ХСН уровень HGF составлял 591,9±154,6 пг/мл, что было выше контроля ($p < 0,001$), но ниже, чем в группе ХСН+СД2 ($p=0,017$), и практически не отличалось от его значений в группе ХСН без диабета (рис. 1).

В целом по всем группам уровень HGF прямо коррелировал с уровнем глюкозы натощак ($r=0,36$; $p=0,0014$) и HbA_{1c} ($r=0,5$; $p=0,00001$). Анализ уровня HGF в зависимости от степени компенсации нарушений углеводного обмена, проведенный в группах больных с СД2, показал,

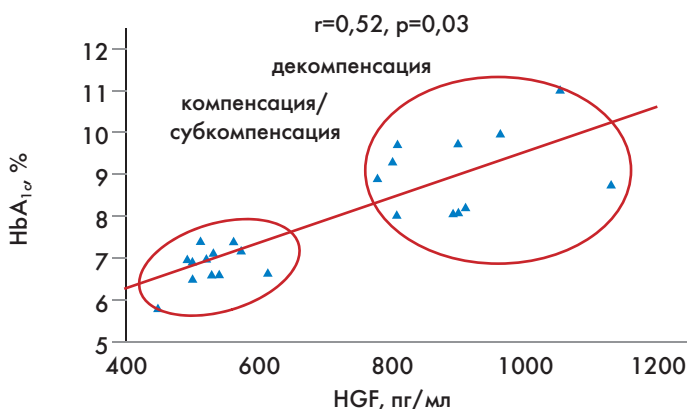


Рис. 2. Уровень циркулирующего HGF у больных с ХСН в сочетании с СД2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

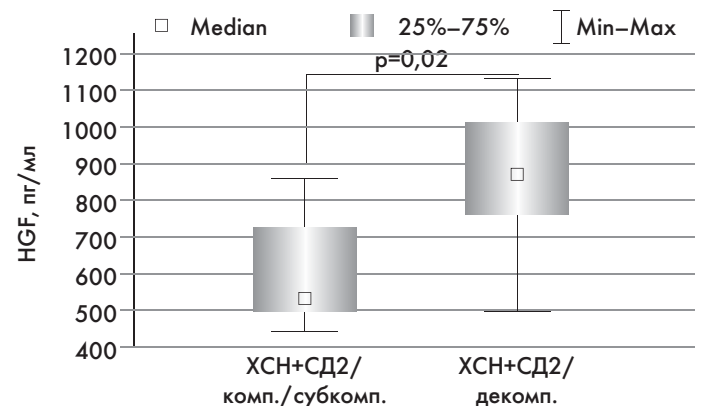
что у больных группы ХСН+СД2 при декомпенсации углеводного обмена уровень HGF в плазме крови был достоверно выше, чем у больных с компенсированным или субкомпенсированным диабетом (862,9±199,4 vs 604,7±154,4 пг/мл; $p=0,018$) (рис. 2). В этой группе концентрация HGF прямо коррелировала с уровнем HbA_{1c} ($r=0,52$, $p=0,03$), и эта связь не зависела от ИМТ.

В группе больных с СД2 без ХСН достоверной взаимосвязи между степенью компенсации диабета и уровнем HGF в плазме выявлено не было, что, возможно, объясняется преобладанием в этой группе больных с компенсированным диабетом.

При анализе уровня HGF в плазме в зависимости от нарушений жирового обмена было установлено, что в целом по выборке имеется прямая корреляционная связь между уровнем HGF и ИМТ ($r=0,42$, $p=0,0007$). Однако анализ HGF внутри групп в зависимости от величины ИМТ позволил установить достоверные различия только в контрольной группе, в которой уровень HGF у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² оказался достоверно выше, чем у пациентов с ИМТ менее 30 кг/м² (324,1±107,7 пг/мл vs 436,9±112,3 пг/мл, $p=0,03$). В группах больных достоверных различий в зависимости от величины ИМТ обнаружено не было, хотя тенденция к более высокому HGF у больных с ожирением наблюдалась в группе ХСН+СД2 (626,1±254,1 пг/мл vs 742,0±210,7 пг/мл соответственно, $p > 0,05$) (рис. 3).

По-видимому, внутри групп больных влияние массы тела на уровень HGF нивелируется влиянием других факторов, таких как гипергликемия и гиперинсулинемия, ишемия и гипоксия тканей.

При проведении многофакторного корреляционного анализа было обнаружено, что в объединенной группе обследованных уровень циркулирующего HGF прямо коррелирует с возрастом ($r=0,37$, $p=0,0006$), такими параметрами углеводного обмена, как уровень глюкозы ($r=0,35$, $p=0,001$), HbA_{1c} ($r=0,49$, $p < 0,0001$), С-пептида ($r=0,40$, $p < 0,05$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=0,33$, $p=0,01$), а также с такими маркерами неблагоприятного прогноза, как концентрация мочевой кислоты и hsCRP ($r=0,43$, $p=0,042$ и $r=0,32$, $p=0,011$ соответственно), и обратно коррелирует с уровнем антиатерогенных липопропротеидов ХС-ЛПВП ($r=-0,30$,



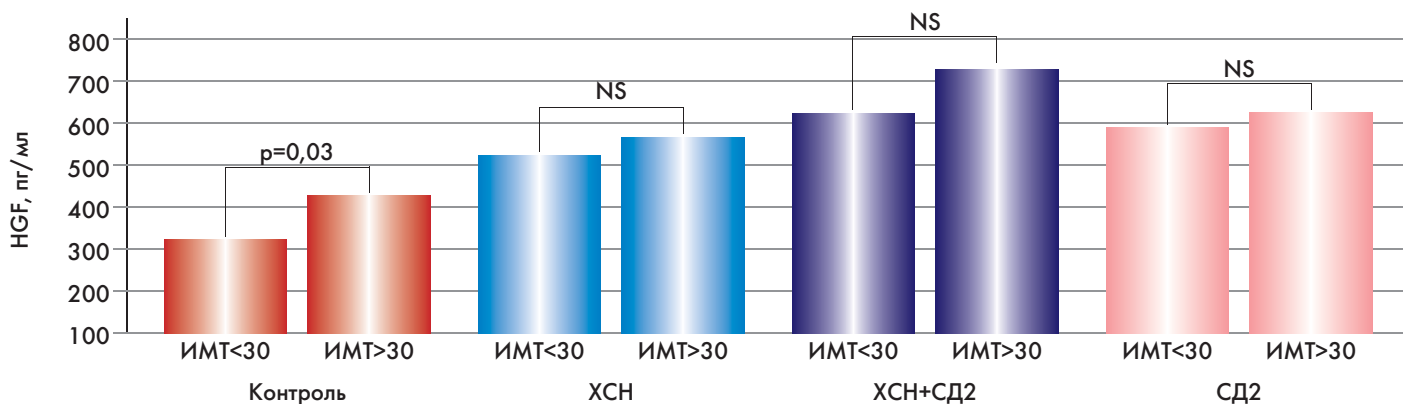


Рис. 3. Уровень циркулирующего HGF в обследуемых группах в зависимости от ИМТ.

$p=0,01$). Причем у больных сахарным диабетом (СД2 и ХСН+СД2) корреляции с hsCRP и мочевой кислотой были более значимыми, чем в общей группе обследованных (с hsCRP $r=0,42$, $p < 0,05$; с мочевой кислотой $r=0,81$, $p < 0,05$), что в результате может указывать на влияние этих факторов на уровень HGF. По данным некоторых авторов, такие факторы воспаления, как hsCRP, интерлейкин -1, -6 (IL-1, -6) и фактора некроза опухоли - α (TNF- α) индуцируют экспрессию HGF и в клетках жировой ткани, и в клетках сердца при постинфарктном ремоделировании [26–28]. При наблюдении в течение 1 года за больными после острого инфаркта уровень hsCRP является независимым предиктором высокого уровня HGF в плазме [29, 30].

Были также выявлены корреляционные зависимости между уровнем HGF и показателями тяжести ХСН, такими как концентрация NT-proBNP ($r=0,55$, $p < 0,0001$), дистанция теста 6-минутной ходьбы ($r=-0,48$, $p=0,001$), структурно-функциональные параметры сердца: размер и максимальный объем левого предсердия ($r=0,44$, $p=0,0002$ и $r=0,45$, $p=0,0002$ соответственно); ФВ ($r=-0,32$, $p=0,001$); КСР и КСО ($r=0,34$, $p=0,004$ и $r=0,32$, $p=0,009$ соответственно); КДР и КДО ($r=0,30$, $p=0,01$ и $r=0,26$, $p=0,03$ соответственно). Сходные результаты получены в проспективном мультицентровом исследовании с участием 246 больных с перенесенным инфарктом миокарда и наблюдением в течение 1 года, в котором было показано, что уровень HGF обратно коррелирует с фракцией выброса ЛЖ и прямо – с КСО и КДО и ЛЖ [29].

В экспериментальных работах на моделях мелких и крупных животных с индуцированным инфарктом миокарда показано, что острая ишемия сердца сопровождается увеличением миокардиальной экспрессии HGF и его рецептора с-Met, а раннее системное введение рекомбинантного HGF или гена HGF в составе плазмидных или аденовирусных векторов улучшает параметры сердечной гемодинамики и предупреждает развитие сердечной недостаточности [31]. Кардиопротективные эффекты HGF обусловлены его антиапоптотическим действием на кардиомиоциты, привлечением резидентных стволовых клеток сердца в область ишемии и инфаркта, стимуляцией роста сосудов в периинфарктной зоне, что способствует ограничению зоны ишемии.

Полученные нами данные о более высокой концен-

трации HGF в периферической крови у больных ХСН с более выраженными нарушениями функции сердца совместно с приведенными данными литературы позволяют рассматривать повышение HGF при ХСН как вероятный компенсаторный механизм, направленный на улучшение функции миокарда и его кровоснабжения. Остается неясным источник повышения HGF в циркуляции: является ли им только поврежденный миокард или также и другие ткани, например, жировая ткань. Для ответа на этот вопрос нужны экспериментальные исследования. Возможно, при ХСН HGF может выполнять защитные функции подобно натрийуретическим пептидам (ANP, BNP, NT-proBNP), которые секретируются в ответ на механическое растяжение кардиомиоцитов, стимулируют натрийурез и уменьшение объемной нагрузки на миокард, подавляют пролиферацию фибробластов и предотвращают неблагоприятное ремоделирование миокарда [32].

Таким образом, при ХСН повышение уровня HGF в периферической крови может быть следствием как самой ХСН и нарушенной функции сердца, так и в случае сочетанной патологии следствием сопутствующих нарушений углеводного и жирового обмена. Все эти данные указывают на возможную роль HGF в патогенезе кардиометаболических заболеваний. Однако сегодня молекулярные механизмы участия HGF в патогенезе метаболических расстройств остаются неясными. Также неясно, связан ли повышенный уровень HGF напрямую с риском развития диабета и резистентности к инсулину или же его повышение является лишь следствием влияния факторов риска развития диабета или компенсаторным механизмом, направленным на коррекцию развивающейся резистентности к инсулину. Известно, что в белой жировой ткани HGF оказывает инсулиноподобный эффект, стимулируя захват глюкозы через увеличение активности фосфатидилинозитол-3 киназа-зависимой протеинкиназы B [33–35]. Не исключена возможность, что нарушение этого эффекта HGF за счет изменений в рецепторах к HGF или сигнальных молекулах у больных с ожирением может вызывать резистентность к действию HGF подобно резистентности к инсулину, что может способствовать нарушениям метаболизма глюкозы и эндотелиальной дисфункции, инициирующей сердечно-сосудистые нарушения. В ответ на резистентность к HGF его синтез

и секреция адипоцитами могут усиливаться, что приводит к повышению его содержания в периферической крови. Повышение уровня HGF при ожирении может быть обусловлено также сопутствующей жировой дистрофией печени, как это описано у пациентов с неалкогольным метаболическим стеатогепатитом. Однако в нашем исследовании и исследованиях других авторов [36] более высокий уровень HGF в плазме у людей с ожирением наблюдается и при отсутствии каких-либо признаков поражения печени.

В случае сочетания ХСН и метаболических расстройств повышение уровня HGF может быть обусловлено как реакцией на нарушения углеводного и жирового обмена, так и реакцией на ишемию тканей и нарушения функции сердца. Для ответа на эти вопросы необходимы исследования HGF в динамике после коррекции нарушенного углеводного и жирового обмена или при улучшении показателей функции сердца.

В нашем исследовании обнаружено, что при сочетании ХСН ишемического генеза и СД2 наблюдается наиболее выраженное повышение HGF в плазме крови. Учитывая, что наличие сопутствующего диабета является фактором, отягощающим течение ХСН и ухудшающим ее прогноз, полученные нами данные позволяют предполагать, что уровень HGF в плазме может явиться маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, сочетающейся с метаболическими расстройствами (сахарным диабетом и ожирением). Это предположение может быть проверено только в проспективных исследованиях, которые сейчас проводятся нами.

Заключение

Уровень HGF повышен в периферической крови больных с ХСН и больных СД2 в сравнении со здоро-

выми людьми. Наиболее значительное повышение HGF наблюдается у больных с сочетанием ХСН и СД2.

Уровень циркулирующего HGF прямо коррелирует с возрастом и ИМТ, параметрами углеводного обмена, такими как уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида, индексом инсулинорезистентности, а также с маркерами неблагоприятного прогноза, такими как концентрация мочевой кислоты и уровень высокочувствительного С-реактивного белка, и обратно коррелирует с уровнем антиатерогенных липопротеидов ХС-ЛПВП.

Уровень HGF в периферической крови коррелирует с диагностическим маркером ХСН – концентрацией NT-proBNP в плазме и структурно-функциональными параметрами сердца, такими как размер и максимальный объем левого предсердия, ФВ ЛЖ, КСР и КСО, КДР и КДО; наиболее выраженное повышение HGF наблюдается при наиболее выраженном нарушении функции сердца, что позволяет рассматривать HGF в качестве кандидатного маркера неблагоприятного ремоделирования миокарда при постинфарктной ХСН.

Уровень HGF в плазме крови может явиться маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, сочетающейся с метаболическими расстройствами (сахарным диабетом и ожирением), что должно быть проверено в проспективных исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» (Государственный контракт №11.519.11.6042 и № 02.527.11.0007) и Седьмой рамочной программы Европейского Союза (FP7/2007-2013) [грантовое соглашение №241558] (SICA-HF).

Список литературы

1. Шляхто Е, Красильникова Е, Винник Т, Агеева В. Новые подходы к патогенетическому лечению метаболического сердечно-сосудистого синдрома. *Врач.* 2004;(3):46–50.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997 Feb;18(2):208–225.
3. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442–463.
4. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М: «ГЕОТАР-Медиа»; 2006. С. 428.
5. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2013 Jan 24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1479164112471064>
6. Zarnegar R, Michalopoulos GK. The many faces of hepatocyte growth factor: from hepatopoiesis to hematopoiesis. *J Cell Biol.* 1995 Jun;129(5):1177–1180.
7. Yamamoto K, Morishita R, Hayashi S, Matsushita H, Nakagami H, Moriguchi A, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Contribution of Bcl-2, but not Bcl-xL and Bax, to antiapoptotic actions of hepatocyte growth factor in hypoxia-conditioned human endothelial cells. *Hypertension.* 2001 May;37(5):1341–1348.
8. Hayashi K, Nakamura S, Morishita R, Moriguchi A, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Sakai N, Ogihara T. In vivo transfer of human hepatocyte growth factor gene accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after balloon injury in rat model. Hayashi K, Nakamura S, Morishita R, Moriguchi A, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Sakai N, Ogihara T. *Gene Ther.* 2000 Oct;7(19):1664–1671.

9. Crestani B, Marchand-Adam S, Quesnel C, Plantier L, Borensztajn K, Marchal J, Mailleux A, Soler P, Dehoux M. Hepatocyte growth factor and lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2012 Jul;9(3):158–163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201202-018AW>
10. Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie S, Perez-Martinez C, Perez de Prado A, Vicinanza C, Purushothaman S, Galuppo V, Iaconetti C, Waring CD, Smith A, Torella M, Cuellas Ramon C, Gonzalo-Orden JM, Agosti V, Indolfi C, Galiñanes M, Fernandez-Vazquez F, Nadal-Ginard B. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 23;58(9):977–986. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.013>
11. Gahr S, Merger M, Bollheimer LC, Hammerschmid CG, Schölmerich J, Hügl SR. Hepatocyte growth factor stimulates proliferation of pancreatic beta-cells particularly in the presence of subphysiological glucose concentrations. *J Mol Endocrinol.* 2002 Apr;28(2):99–110.
12. Mellado-Gil J, Rosa TC, Demirci C, Gonzalez-Pertusa JA, Velazquez-Garcia S, Ernst S, Valle S, Vasavada RC, Stewart AF, Alonso LC, Garcia-Ocaña A. Disruption of hepatocyte growth factor/c-Met signaling enhances pancreatic beta-cell death and accelerates the onset of diabetes. *Diabetes.* 2011 Feb;60(2):525–536. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-1305>
13. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: renotropic role and potential therapeutics for renal diseases. *Kidney Int.* 2001 Jun;59(6):2023–38.
14. Flaquer M, Franquesa M, Vidal A, Bolaños N, Torras J, Lloberas N, Herrero-Fresneda I, Grinyó JM, Cruzado JM. Hepatocyte growth factor gene therapy enhances infiltration of macrophages and may induce kidney repair in db/db mice as a model of diabetes. *Diabetologia.* 2012 Jul;55(7):2059–2068. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2535-z>
15. Hayashi Y, Saitoh S, Takagi S, Tuchihashi K, Miura T, Shimamoto K. Hepatocyte growth factor and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2002 Sep;25(5):655–660.
16. Satani K, Konya H, Hamaguchi T, Umehara A, Katsuno T, Ishikawa T, Kohri K, Hasegawa Y, Suehiro A, Kakishita E, Namba M. Clinical significance of circulating hepatocyte growth factor, a new risk marker of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):617–622.
17. Hata N, Matsumori A, Yokoyama S, Ohba T, Shinada T, Yoshida H, Tokuyama K, Imaizumi T, Mizuno K. Hepatocyte growth factor and cardiovascular thrombosis in patients admitted to the intensive care unit. *Circ J.* 2004 Jul;68(7):645–649
18. Matsumori A, Takano H, Obata JE, Takeda S, Tsuyuguchi N, Ono K, Okada M, Miyamoto T, Ohnishi T, Daikuhara Y, Sasayama S. Circulating hepatocyte growth factor as a diagnostic marker of thrombus formation in patients with cerebral infarction circulating hepatocyte growth factor as a diagnostic marker of thrombus formation in patients with cerebral infarction. *Circ J.* 2002 Feb;66(2):216–218.
19. Sato T, Yoshinouchi T, Sugimoto T, Sakamoto T, Fujieda H, Murao S, Sato H, Ohe T. Prognostic value of serum hepatocyte growth factor in patients with acute coronary syndromes. *Jpn Circ J.* 1999 Aug;63(8):583–588.
20. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Fukuda N. Serum hepatocyte growth factor predicts ventricular remodeling following myocardial infarction. *Circ J.* 2002 Nov;66(11):1003–1007.
21. Matsumori A, Takano H, Obata JE, Takeda S, Tsuyuguchi N, Ono K, Okada M, Miyamoto T, Ohnishi T, Daikuhara Y, Sasayama S. Circulating hepatocyte growth factor as a diagnostic marker of thrombus formation in patients with cerebral infarction. *Circ J.* 2002 Feb;66(2):216–218.
22. Anan F, Masaki T, Yonemochi H, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Hepatocyte growth factor levels are associated with the results of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 Feb;58(2):167–173. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.009>
23. Anan F, Masaki T, Jikumaru K, Iwao T, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Hepatocyte growth factor is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2010 Jul;40(7):585–590. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02301.x>
24. Hiratsuka A, Adachi H, Fujiura Y, Yamagishi S, Hirai Y, Enomoto M, Satoh A, Hino A, Furuki K, Imaizumi T. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2927–2931.
25. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Калашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2011; (3 приложение 1):4–72.
26. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level – risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Oct 25;8(12):673–685. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.154>
27. Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? *Heart.* 2000 Jan;83(1):76–80.
28. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2004 Jun 25;94(12):1543–1553.
29. Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, Kariem Mahdy A, Neuhold S, Zorn G, Berger R, Mörtl D, Huber K, Pacher R, Wojta J, Niessner A, Hülsmann M. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2011 Jul;97(14):1158–1163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.220228>
30. Fertin M, Hennache B, Hamon M, Ennezat PV, Biaisque F, Elkohen M, Nugue O, Tricot O, Lamblin N, Pinet F, Bauters C. Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and c-reactive protein to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 Study). *Am J Cardiol.* 2010 Nov 15;106(10):1410–1416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.071>
31. Nakamura T, Mizuno S, Matsumoto K, Sawa Y, Matsuda H. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. *J Clin Invest.* 2000 Dec;106(12):1511–1519.
32. Clerico A, Vittorini S, Passino C. Circulating forms of the b-type natriuretic peptide prohormone: pathophysiologic and clinical considerations. *Adv Clin Chem.* 2012;58:31–44.
33. Bertola A, Bonnafous S, Cormont M, Anty R, Tanti JF, Tran A, Le Marchand-Brustel Y, Gual P. Hepatocyte growth factor induces glucose uptake in 3T3–L1 adipocytes through a Gab1/phosphatidylinositol 3-kinase/Glut4 pathway. *J Biol Chem.* 2007 Apr 6;282(14):10325–10332.

34. Balaban YH, Sumer H, Simsek H, Us D, Tatar G. Metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and hepatocyte growth factor (HGF). *Ann Hepatol*. 2006 Apr–Jun;5(2):109–114.
35. Hiratsuka A, Adachi H, Fujiura Y, Yamagishi S, Hirai Y, Enomoto M, Satoh A, Hino A, Furuki K, Imaizumi T. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2927–2931.
36. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917–923.
37. Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, Li J, Slavens CA, Jones RM, March KL. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1408–1413.

Кочегура Татьяна Николаевна

к.м.н., ГУНУ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

E-mail: t_kochegur@mail.ru

Макаревич Павел Игоревич

ординатор, ГУНУ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Овчинников Артем Германович

к.м.н., с.н.с. НДО НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский

кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Жигунова Людмила Витальевна

врач-кардиолог Научно-консультативного отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Лахова Елена Леонидовна

врач-кардиолог Научно-консультативного отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор института Диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр,

Москва

Агеев Фаиль Таипович

д.м.н., профессор, руководитель НДО НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова,

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Парфенова Елена Викторовна

д.м.н., профессор, ГУНУ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,

Москва