

© Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, В.М. Жебель

УДК 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, В.М. Жебель

ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ С-НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ЖІНОК ПІСЛЯМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри терапії медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України «Вивчення клініко-антропометричних, інструментально-лабораторних особливостей та можливостей їх корекції у хворих терапевтичною патологією та постраждалих від Чорнобильської катастрофи», № держреєстрації 0102U000841.

Вступ. В літературі останніх років значна увага приділяється функціональному стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Дисфункція ендотелію (ДЕ) розглядається в якості важливого механізму розвитку та прогресування даного захворювання [2, 6, 14, 11, 5, 8, 10]. За деякими даними прогностична значимість ДЕ у хворих на ГХ перевищує таку для загальноновизнаних факторів ризику - ступеня артеріальної гіпертензії та гіпертрофії міокарда ЛШ [12]. Однак, незважаючи на велику кількість робіт, присвячену даній проблемі, механізми становлення та прогресування ДЕ при ГХ на сьогодні остаточно не вивчені. Слід відзначити, що більшість таких досліджень проводились у спільних групах чоловіків та жінок.

Інший проблемний аспект стосується вибору способу оцінки функції ендотелію. Існуючі інструментальні методики (ультразвукове дослідження і доплерографія, венооклюзійна плетизмографія, функціональні проби для вивчення ендотеліюзалежної та ендотеліюнезалежної дилатації судин) не завжди доступні у повсякденній клінічній практиці. Тому використання більш швидко відтворюваних та дешевших методів вивчення концентрацій в крові біологічно-активних речовин, які впливають на стан ендотеліальної функції (NO, ендотелін-1, фактору Вільбранда, ФНП- α , інтерлейкіна-6, тощо) видається перспективним.

Згідно з сучасними уявленнями, в основі дисфункції ендотелію лежить незбалансована гіперпродукція речовин, які володіють судинозвужуючою, прозапальною, цитотоксичною дією, що виникає внаслідок дисліпідемії, гіперактивація РААС, окисного стресу, тощо. Значна роль у вищезгаданих процесах відводиться ендотеліну-1 (ЕТ-1) – біологічно активному пептиду, який є одним з найпотужніших відомих на сьогодні судинозвужуючих медіаторів і володіє лівовою часткою у вазоконстрикторному потенціалі. ЕТ-1 в більшості випадків утворюється в ендотеліальних клітинах, але може синтезуватися в гладком'язових клітинах судин,

нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, тканинних базофілах [9]. В умовах ендотеліальної дисфункції для підтримання балансу вазодилататорів-вазоконстрикторів ендотелій виробляє контррегулюючі сполуки, з-поміж яких чільне місце посідає С-натрійуретичний пептид (СНП). Саме СНП вважається основним натрійуретичним пептидом, який здійснює локальну регуляцію гомеостазу судинної стінки. Однак, коливання концентрації СНП в залежності від рівня вазоконстрикторів, зокрема ЕТ-1, при ГХ практично не вивчені [3]. Крім того, необхідність окремого дослідження функції ендотелію у жінок в постменопаузі обумовлена наявністю у таких хворих додаткового фактора ризику ДЕ – дефіциту естрогенів [4].

Метою дослідження стало вивчення плазмових концентрацій СНП та ЕТ-1 у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, які страждають на ГХ різної важкості.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 107 жінок, хворих на ГХ, віком від 50 до 67 років (середній вік $57,13 \pm 0,35$ років), мешканок Вінницької області. Із них у 50 жінок діагностували ГХ II стадії (I група), у 57 хворих – ускладнену ГХ: 32 особи перенесли ІМ на фоні ГХ (II група); 25 - ішемічний інсульт (III група).

Контрольна група сформована із 80 жінок відповідного віку без будь-яких серцево – судинних захворювань в анамнезі та на момент дослідження.

Відбір обстежуваних проводили на підставі детального збору анамнезу та обстеження з використанням стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів.

Для визначення концентрацій СНП та ЕТ-1 у плазмі крові обстежуваних застосовувався метод імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «BIOMEDICA» (Німеччина) та фірми «DRG» (США) відповідно.

Межовий рівень СНП та ЕТ-1 визначався способом, запропонованим М.Ю. Антамоновим [1]. При визначенні межового рівня та у ході проведення дискримінантного аналізу встановлювались чутливість, специфічність та точність запропонованих методик.

Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинамики проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехокардіографі Sim 5000-Plus. Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Penn Convention. Отримані дані оброблені на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету Statistica 6,0.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з отриманими даними рівні СНП та ET-1 є вищими у пацієток із ГХ, порівняно з такими у групі контролю. При цьому найвищі концентрації даних пептидів знайдені у хворих на ГХ, що ускладнились інфарктом міокарда та мозковим інсультом (рис.). Рівні СНП та ET-1 у плазмі крові жінок, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт, значимо не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Подібні дані, що вказують на підвищення рівня ET-1 у крові хворих на ГХ, отримані в ряді досліджень останніх років [7]. Натомість, деякі вчені не знаходять вірогідних відмінностей при порівнянні концентрацій ET-1 у здорових та хворих на ГХ осіб [13].

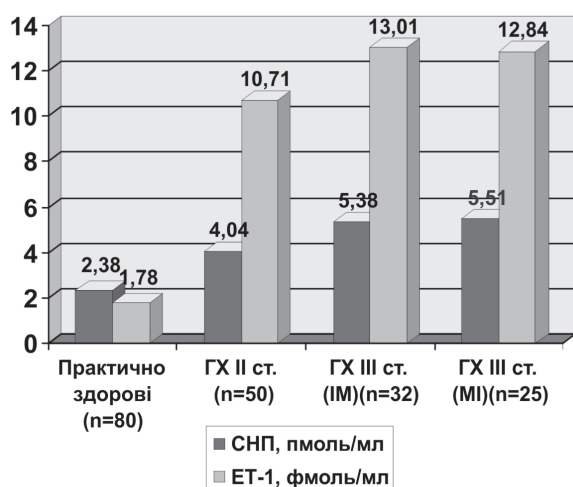


Рис. Плазмові концентрації СНП та ET-1 у хворих на ГХ різної важкості

Примітка: * - різниця показників достовірна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Такі зміни концентрацій СНП та ET-1 у плазмі крові, очевидно, є свідченням ендотеліальної дисфункції, яка закономірно розвивається у пацієнтів з ГХ та відображає дисбаланс між вазодилатуючими та вазоконстрикторними механізмами на користь останніх.

В зв'язку з вищенаведеним та враховуючи той факт, що за своїми ефектами СНП та ET-1 є прямими антагоністами, нами був запропонований коефіцієнт СНП/ET-1, який може бути використаний для оцінки балансу вазодилататорів-вазоконстрикторів в організмі, а, отже, і для оцінки виразності ендотеліальної дисфункції.

Слід відзначити, що вивченню продукції СНП в Україні присвячено поодинокі дослідження [3, 10], а співвідношення концентрацій даного пептиду з ET-1 взагалі раніше не вивчалось.

Значення запропонованого коефіцієнта були проаналізовані при різних ступенях артеріальної гіпертензії (табл. 1).

Встановлено, що при будь-якому ступені артеріальної гіпертензії величина коефіцієнту СНП/ET-1 була меншою, ніж у контрольній групі, що може відображати наявність дисбалансу в концентраціях вазодилататора СНП та вазоконстриктора ET-1, а

Таблиця 1

Коефіцієнт СНП/ET-1 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (M±m)

Ступінь АГ	СНП/ET-1, ум.од
1. Контрольна група (n=80)	1,44±0,04
2. I ступінь (n=53)	0,39±0,01*
3. II ступінь (n=40)	0,41±0,01*
4. III ступінь (n=14)	0,43±0,01*
p	$p_{4-2} < 0,05$; $p_{4-3} > 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$

Примітка: * - різниця показників достовірна при порівнянні із контрольною групою.

отже, певною мірою відобразити наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ. Крім того, показник СНП/ET-1 підвищується при наростанні тяжкості артеріальної гіпертензії, що може свідчити про напруження компенсаторних механізмів (в рамках зростання активності внутрішньосудинної РААС) на фоні поглиблення ендотеліальної дисфункції.

В подальшому було проаналізовано значення коефіцієнта СНП/ET-1 в залежності від перебігу ГХ та варіанту судинних ускладнень (табл. 2).

Таблиця 2

Відношення СНП/ET-1 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу залежно від перебігу ГХ та варіанту судинних ускладнень (M±m)

Групи	СНП/ET-1, ум.од
1. Контрольна група (n=80)	1,44±0,04
2. Хворі на ГХ II ст. (n=50)	0,38±0,01*
3. Хворі, які перенесли інфаркт міокарда (n=32)	0,41±0,01*
4. Хворі, які перенесли мозковий інсульт (n=25)	0,44±0,01*
p	$p_{3-2} < 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{4-3} > 0,05$;

Примітка: * - різниця показників достовірна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Встановлено, що при будь-якому варіанті перебігу ГХ величина коефіцієнту СНП/ET-1 була меншою, ніж у контрольній групі. Разом з цим, показник СНП/ET-1 був вищим у групах хворих, що перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт, у порівнянні з таким у осіб з неускладненою ГХ. Даний коефіцієнт, однак, не відрізнявся у осіб з різними варіантами судинних ускладнень.

За результатами дослідження були розраховані межові рівні СНП та ET-1 для допоміжної діагностики ГХ, що ускладнилась мозковим інсультом, у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області.

Межовий рівень СНП у плазмі крові, що перевищує 4,2 пмоль/мл з чутливістю 92 %, специфічністю 83 %, точністю 85 % та рівень ET-1 вище 8,9 фмоль/мл з чутливістю 92 %, специфічністю 62 %, точністю 74 % можуть бути використані для допоміжної діагностики перенесеного мозкового інсульту в осіб, хворих на ГХ. Дані межові рівні можуть бути використані як при проведенні скринінгових досліджень, так і для вирішення питань медико-соціальної експертизи.

Отже, показники плазмової концентрації СНП та ET-1, а також їх співвідношення можуть бути використані в якості можливого маркера ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з метою поліпшення вибору лікувальної тактики та експертизи непрацездатності у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області.

Висновки.

1. У жінок післяменопаузального віку, хворих на ГХ, визначаються достовірно вищі плазмові концентрації СНП та ET-1, порівняно з практично здоровими особами. При цьому найвищі рівні вказаних

пептидів виявлені у пацієнок із ГХ, що перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт.

2. Встановлені межові рівні СНП та ET-1 у плазмі крові, які можуть бути використані для допоміжної діагностики перенесеного мозкового інсульту на тлі ГХ у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області.

3. В якості одного з показників ендотеліальної дисфункції може бути використаний коефіцієнт СНП/ET-1: він є вірогідно нижчим у жінок, хворих на ГХ, порівняно з практично здоровими особами. Крім того, показник СНП/ET-1 підвищується у осіб, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт на тлі ГХ, що може свідчити про виражений дисбаланс концентрацій вазоактивних речовин, що продукуються ендотелієм судин з більшою активацією синтезу вазоконстриктора ET-1, порівняно з продукцією СНП.

Перспективи подальших розробок. Таким чином, вивчення плазмових рівнів С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 є перспективним для використання в рамках комплексної оцінки виразності ендотеліальної дисфункції.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // Гигиена населённых пунктов. – 2004. - №43. – С.573-579.
2. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Український терапевтичний журнал. – 2004. - №1. – С.14-21.
3. Варавка І. П. Роль натрійуретичних пептидів у ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Варавка І. П. – Донецьк, 2009. – 19 с.
4. Габиева Н.Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н.Н. Габиева, А.Б. Бахшалиев // Укр медичний часопис — 2010. — № 4(78). — С. 31-36.
5. Гефтер Ю.О. Клініко-діагностичне та патогенетичне значення поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу та В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. шифр «Кардіологія» / Гефтер Ю.О. – Київ, 2007. – 22 с.
6. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Российский кардиологический журнал. – 2002. - №1(10). – С.3-19.
7. Кравченко О. І. Метаболічні особливості гемодинамічних порушень при гіпертонічній хворобі у робочих машинобудування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. шифр «Кардіологія» / Кравченко О. І. – Харків, 2004. – 20 с.
8. Кузьміна Н.В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н.В. Кузьміна, В.К. Серкова // Український медичний часопис. – 2008. - №2(64). – С. 28-32
9. Мордовин В.Ф. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность энalapрила у пациентов с артериальной гипертензией / В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Соколов // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 6. — С. 31-33.
10. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С.Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. - №5 (7). – С. 24-27.
11. Старжинська О.Л. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2005. – № 2(9). – С. 287-291.
12. Черепок А.А. Клинико-прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / А.А. Черепок // Укр. мед. альманах. — 2003. — Т. 6, № 3. — С. 177-180.
13. Aziza L. The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia / L.Aziza [et al.] // J Indon Med Assoc. - 2011. - v. 61. - №6 - p. 237-242.
14. Willerson J. T. Endothelial dysfunction / J.T. Willerson, D.J. Kereiakos // Circulation 2003. - Vol. 108. – P. 2060-2061.

УДК 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ С-НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ЖІНОК ПІСЛЯМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ

Вільчинський Г.В., Франчук С.В., Жебель В.М.

Резюме. У роботі вивчались особливості продукції натрійуретичного пептиду типу С (СНП) та ендотеліну-1 (ЕТ-1) у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, які страждають на гіпертонічну хворобу II та III стадії (n=107). Для визначення концентрації СНП та ЕТ-1 в плазмі крові обстежуваних використовувався метод імуноферментного аналізу. Визначено, що плазмові рівні СНП та ЕТ-1 є найвищими у пацієнок, хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнилась інфарктом міокарда та мозковим інсультом. Запропоновано коефіцієнт СНП/ЕТ-1, який може бути використаний для оцінки ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлені межові рівні СНП та ЕТ-1, які можуть бути використані для допоміжної діагностики перенесеного мозкового інсульту на тлі гіпертонічної хвороби.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда, мозковий інсульт, С-натрійуретичний пептид, ендотелін – 1.

УДК 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

ПЛАЗМЕННЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ С-НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ЭНДОТЕЛИНА -1 У ЖЕНЩИН ПОСЛЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ

Вильчинский Г.В., Франчук С.В., Жебель В.Н.

Резюме. В работе изучались особенности продукции натрийуретического пептида типа С (СНП) и эндотелина-1 (ЭТ-1) у женщин послеменопаузального возраста, жительниц Винницкой области, страдающих гипертонической болезнью II и III стадии (n = 107). Для определения концентрации СНП и ЭТ-1 в плазме крови обследуемых использовался метод иммуноферментного анализа. Определено, что плазменные уровни СНП и ЭТ-1 являются самыми высокими у пациенток, больных гипертонической болезнью, которая осложнилась инфарктом миокарда и мозговым инсультом. Предложен коэффициент СНП/ЭТ-1, который может быть использован для оценки эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Установлены граничные уровни СНП и ЭТ-1, которые могут быть использованы для вспомогательной диагностики перенесенного мозгового инсульта на фоне гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, С-натрийуретический пептид, эндотелин - 1.

UDC 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

Plasma Concentrations Of C-Natriuretic Peptide And Endothelin -1 In Postmenopausal Age S Women, Patients With Hypertension Of Varying Severity

Vilchynsky H.V., Franchuk S.V., Zhebel V.N.

Summary. In this paper we study the characteristics of products of type C natriuretic peptide (CNP) and endothelin-1 (ET-1) in postmenopausal age's women, residents of Vinnytsa region, suffering from hypertension II and III stage (n = 107). To determine the concentration of SNP and ET-1 plasma levels surveyed used the method of enzyme immunoassay. It was determined that the plasma levels of SNP and ET-1 are highest in patients suffering from hypertension, which was complicated by myocardial infarction and stroke. Proposed rate SNP/ET-1, which can be used to assess endothelial dysfunction in hypertensive patients. Set the boundary levels of SNP and ET-1, which can be used for the auxiliary diagnosis of myocardial stroke on a background of hypertension.

Key words: hypertension, myocardial infarction, stroke, C-natriuretic peptide, endothelin – 1.

Стаття надійшла 25.01.2012 р.