

УДК: 616-005.4+616.12+616.12-009.72:612.434.14:616-07:615.03

Рівень вазопресину у хворих стенокардією напруження залежно від варіантів клінічного перебігу

Н.Ю. Драненко

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського, Сімферополь

Ключові слова: вазопресин, стенокардія напруження

Зміна функції ендотелію і нейрогуморальної регуляції є доведеними ланками патогенезу більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3, 4, 16]. Варіанти клінічного перебігу, де-стабілізація і декомпенсація стану хворого багато в чому визначені вираженістю цих процесів. Ролі ангиотензину-II (А-II) в розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології приділяється велика увага, хоча існує безліч інших медіаторів, які прямо або посередньо беруть участь в патофізіологічних процесах [5, 10]. Як правило, більшість медіаторів взаємопов'язані між собою безпосередньо або каскадом хімічних реакцій. Одним з яскравих прикладів такої взаємодії є ренин-ангіотензин-альдостеронова система. Ключову роль в цій системі грає А-II, який має вазоконстриктивну, протромботичну, окислювальну і антифібринолітичну дію. В той же час А-II стимулює секрецію вазопресину (ВП) і ендотеліну-1 (Е-1) – найбільш потужних вазоконстрикторів судинної стінки.

Вазопресин (аргінін вазопресин, антидіуретичний гормон) – це пептидний гормон, що утворюється в гіпоталамусі і потім транспортується в задню долю

гіпофіза, звідки він поступає в кров'яне русло. Біологічне значення вазопресину в організмі багатогранне. ВП має два основних місця дії: нирки і кровеносні судини. Впливаючи на проходження води через нирки, ВП виконує функцію регулятора екстрацелюлярної рідини. Вазоконстриктивна дія ВП, що проявляється підвищенням артеріального тиску (АТ), зумовлена його впливом на V₁-рецептори гладком'язових клітин судин. Проте, нормальні фізіологічні концентрації ВП нижчі, ніж його вазоактивні величини [1, 2]. Окрім цього, ВП викликає агрегацію тромбоцитів і сприяє вивільненню факторів коагуляції – фактора Віллебранда, VIIIс фактора і активатора плазміногена тканинного типу; є одним з регуляторів секреції АКТИВІТІ і ТТГ; збільшує синтез простагландинів інтерстиціальними клітинами мозкового шару паренхіми нирок; викликає скорочення мезангіальних клітин клубочка; має мітогенну дію; бере участь в процесах пам'яті [11, 12].

Мета роботи

– вивчення рівня вазопресину у хворих

стабільною стенокардією, що асоціюється з серцевою недостатністю (СН).

Матеріал і методи

На базі КРУ «Кримський кардіологічний диспансер» було обстежено 80 хворих (10 жінок і 70 чоловіків), страждаючих стенокардією напруження. Середній вік хворих склав 56,33±1,49 років. До контрольної групи ввійшли 10 здорових добровольців. Хворі були обстежені з урахуванням рекомендацій з діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС). Рівень вазопресину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми «DRG». Отримані результати оброблені статистично з використанням програми STATISTICA 6.0.

Хворі були розділені на підгрупи, виходячи з функціонального класу (ФК) стенокардії, перенесеного раніше інфаркту міокарду (ІМ), стадії СН (СН I і СН 2А), розмірів лівого передсердя (ЛП), супутньої артеріальної гіпертензії (АГ), віку, а також куріння.

Результати і їх обговорення

Табл. 1. Рівень ВП у обстежених нами хворих (5,35±0,12 пг/мл) був вірогідно вище (p<0,01), ніж в контрольній групі (3,63±0,23 пг/мл). У спеціальній літературі наводяться різні показники нормального значення ВП (від 0,84±0,3 пг/мл до 5,5±0,4 пг/мл). Враховуючи такий широкий діапазон нормальних показників, можна визначити отриманий нами показник, як близький до верхньої межі нормального рівня.

У підгрупах стенокардії напруження 1-2 і 3-4 функціональних класів також відмічений вірогідно (p<0,01) вищий рі-

Рівень Вазопресину у хворих стенокардією

Група	Кількість хворих	Рівень Вазопресину (пг/мл)	Показник достовірності
Контрольна група	n=10	3,63±0,23	p<0,01
Всі хворі	n=80	5,35±0,12	
Стенокардія 1-2 ФК	n=28	5,05±0,17	p<0,05
Стенокардія 3-4 ФК	n=52	5,51±0,16	
Дилатація ЛП	n=58	5,35±0,15	p>0,05
Нормальне ЛП	n=22	5,36±0,21	
Сн1	n=38	5,03±0,18	p<0,01
Сн2А	n=42	5,64±0,15	
ПІКС	n=42	5,58±0,15	p<0,05
Без ПІКС	n=38	5,1±0,19	
Артеріальна гіпертензія	n=52	5,25±0,16	p>0,05
Нормальний АТ	n=28	5,53±0,18	
Хворі, що палять	n=34	5,47±0,16	p>0,05
Хворі, що не палять	n=46	5,26±0,17	
Хворі старше 60 років	n=26	5,31±0,21	p>0,05
Хворі молодше 60 років	n=54	5,37±0,15	

вень вазопресину ($5,05 \pm 0,17$ і $5,51 \pm 0,16$ пг/мл відповідно) в порівнянні з контрольною групою і вірогідна ($p < 0,05$) відмінність між собою.

Хворі, в анамнезі яких був ІМ, вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися вищим показником вазопресину ($5,58 \pm 0,15$ пг/мл) в порівнянні з групою хворих, перебіг ІХС у яких не ускладнювався інфарктом міокарду ($5,1 \pm 0,19$ пг/мл).

При аналізі підгруп хворих з розширеним і нормальним ЛП (по ЕХОКГ) нами не знайдено вірогідних відмінностей. Можливо, це пов'язано з тим, що рівень вазопресину залежить не тільки від барорецепторів передсердя, але і від впливу комплексу інших чинників.

Артеріальний тиск (АТ) був підвищений у 52 чоловік (65%), більшість хворих цієї підгрупи страждали гіпертонічною хворобою помірного ступеня. У нашому дослідженні рівень ВП у хворих АГ ($5,25 \pm 0,16$ пг/мл) вірогідно вище, ніж в контрольній групі. В той же час, цей показник є нижчим, ніж у хворих стенокардією з нормальним АТ ($5,53 \pm 0,18$ пг/мл), проте ця різниця не була вірогідною ($p > 0,05$). Рівень ВП при супутній артеріальній гіпертензії був в межах нормальних величин, що підтверджує результати, отримані у ряді робіт раніше, де було показано, що рівень вазопресину у хворих з помірною артеріальною гіпертензією не був підвищений [1, 2].

42,5% хворих при зборі анамнезу повідомили про те, що вони палять. Ми проаналізували вазопресинемію у хворих, що палять і не палять. У хворих, що палять, цей показник склав $5,47 \pm 0,16$ пг/мл, а у тих, що не палять – $5,26 \pm 0,17$ пг/мл, хоча відмінність була не вірогідною ($p > 0,05$).

З літературних даних відомо про підвищення рівня вазопресину в літньому віці. Ми склали дві підгрупи з урахуванням віку хворих. Нами не знайдено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) між рівнем ВП у осіб старше ($5,31 \pm 0,21$ пг/мл) і молодше ($5,37 \pm 0,15$ пг/мл) 60 років.

Отримані дані свідчать про те, що рівень вазопресинемії залежить від клінічних форм ІХС. Клінічно значущі форми, такі як стенокардія напруження 3-4 ФК і стенокардія у поєднанні з СН 2А стадії характеризуються вищим рівнем вазопресину, хоча ці показники в цілому близькі до нормальних. В той же час, рівень вазопресину в групі здорових осіб

був вірогідно нижче при порівнянні з групою хворих стенокардією.

Існує декілька механізмів регулюючих виділення ВП. Найбільш важливими є осмо- і барорецептори, що реагують на гіповолемію, падіння АТ і зміну осмотичного тиску крові [12]. Окрім цього в регуляції секреції вазопресину беруть участь дофамін, серотонін, речовина Р, простагландини, норадреналін, ацетилхолін, ГАМК, гліцин, гістамін, А-П. Стимуляцію секреції ВП викликають нікотин, морфін, б-адренергічні і холінергічні речовини, деякі протисудомні препарати та антидепресанти, а також емоційний стрес і біль. Процеси старіння також супроводжуються зростанням секреції ВП [1, 13].

Вазопресин є тонким регулятором багатьох фізіологічних процесів. Адекватна секреція цього пептиду дозволяє підтримувати гомеостаз в організмі людини. Проте, в умовах хвороби, зокрема при серцево-судинних захворюваннях, відбувається надмірна активація нейрогуморальної системи, що може приводити до збою регуляторних механізмів і секреції вазопресину [14, 16].

Зміни секреції ВП при ІХС можуть бути зумовлені впливом декількох чинників одночасно: активацією ангиотензинової, адренергічної і холінергічної систем в процесі розвитку серцевої недостатності, порушенням функції барорецепторів лівого передсердя при кардіосклерозі, каротидного синуса і дуги аорти при атеросклерозі, стенокардитичним болем. Механізми регуляції секреції ВП багатогранні, як і його ефекти. Визначення ролі ВП в патофізіологічних процесах і необхідність корекції гіпервазопресинемії у хворих ССЗ стали основою в розробці нової групи лікарських препаратів: антагоністів рецепторів ВП [8, 9, 17]. Останнім часом проводиться ряд досліджень по вивченню фармакологічних властивостей і клінічних ефектів цих лікарських засобів. [6, 7, 15]. Знання особливостей секреції ВП при ІХС і своєчасна корекція гіпервазопресинемії дозволять поліпшити ефективність лікування і прогноз хворих.

Висновки:

1. Рівень вазопресину у хворих стенокардією напруження залежить від функціонального класу стенокардії, стадії СН і попереднього інфаркту міокарду.

2. Підвищений рівень ендogenous вазопресину спостерігається у хворих, страждаючих стенокардією напруження, ускладненою СН 2А стадії.

3. Рівень вазопресину у хворих стенокардією напруження 3-4 функціональних класів, а також у хворих стенокардією у поєднанні з постінфарктним кардіосклерозом відповідає верхній межі нормальних значень цього показника.

Література

1. Braunwald E et al. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edn. McGraw-Hill: New York, 2001, pp 1377–1413.
2. Cowley AW, Jr, Barber BJ. Vasopressin vascular and reflex effects—A theoretical analysis. *Prog Brain Res* 60:415, 1983.
3. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 937–42.
4. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724–1729.
5. Gavras I, Gavras H. Angiotensin II as a cardiovascular risk factor. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 2): S2–S6.
6. Gheorghide M, Niazi I, Onyang J et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:2690–2696.
7. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor C et al. Effects of tolvaptan vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 2004;291:1963–1971.
8. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW et al. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:779–783.
9. Lee CR, Watkins M, Patterson JH et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003;146:9–18.
10. Muders F et al. Central vasopressin is modulated by chronic blockade of the renin-angiotensin system in experimental left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1999; 12: 311–314.
11. Reilly BA, Brastrom MA, Brastrom CO et al. Regulation of protein synthesis in ventricular myocytes by vasopressin. The role of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} stores. *J Biol Chem* 1998;273:3747–3755.
12. Robertson GL. Posterior pituitary. In P Felig et al (eds), *Endocrinology and Metabolism* (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1987.
13. Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab* 14:55, 1985.
14. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New Engl J Med* 1999;341:577–585.
15. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1a and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417–2423.
16. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; 139: S2–S8.
17. Uretsky BF, Verbalis JG, Generalovich T et al. Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure. *Am J Physiol* 1985;248:H396–H401.

Уровень вазопрессина у больных стенокардией напряжения в зависимости от вариантов клинического течения*Н.Ю. Драненко*

Цель работы – изучение особенностей секреции вазопрессина у больных стенокардией напряжения, ассоциированной с сердечной недостаточностью. Обследовано 80 человек. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, а основную группу – 70 больных. С учетом вариантов клинического течения основная группа была разделена на шесть подгрупп. Уровень вазопрессина в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень ВП в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной группе. Также достоверные различия установлены в подгруппах при сравнении 1-2 и 3-4 функциональных классов, у пациентов с СН1 стадии и СН2А стадии, у больных перенесших ранее инфаркт миокарда и без постинфарктного кардиосклероза. Таким образом, уровень вазопрессина у больных стенокардией напряжения зависит от клинической формы ишемической болезни сердца и стадии сердечной недостаточности.

Dependence of serum vasopressin concentration on clinical course of disease in patients with stable angina pectoris.*N.Y. Dranenko*

The aim of the study was to determine futures of arginin-vasopressin (AVP) secretion in patients suffering from stable angina pectoris associated with congestive heart failure. The control group consists of 10 healthy persons. The main group included 70 patients. It was divided into subgroups depending on clinical form of disease. Serum vasopressin was determined by EIA-kit ("DRG", USA). The level of AVP in main group was higher ($5,35 \pm 0,12$ pg/ml) then in control group ($3,63 \pm 0,23$ pg/ml) and the difference was significant ($p < 0,01$). Also the significant difference ($p < 0,05$) was found between following subgroups: patients with 1-2 functional classes ($5,05 \pm 0,17$ pg/ml) and 3-4 functional classes ($5,51 \pm 0,16$ pg/ml); patients with CHF 1 stage ($5,03 \pm 0,18$ pg/ml) and CHF 2A stage ($5,64 \pm 0,15$ pg/ml); patients with history of myocardial infarction (MI) ($5,58 \pm 0,15$ pg/ml) and without MI ($5,1 \pm 0,19$ pg/ml). We concluded that AVP level in patient with stable angina depends on the clinical forms of IHD and stage of CHF.