



В. В. Петровська, В. М. Жебель

Паралелі структурно-функціональних показників міокарда та концентрації у плазмі С-натрійуретичного пептиду й ендотеліну-1 у жінок із неускладненою гіпертонічною хворобою

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, С-натрійуретичний пептид, ендотелін-1, гіпертрофія лівого шлуночка.

Важливу роль у патогенезі гіпертонічної хвороби відіграє розвиток дисфункції ендотелію, наслідком чого є ремоделювання судин, а надалі й серця. З метою вивчення співвідношення плазмових концентрацій вазодилатора С-натрійуретичного пептиду і його антагоніста ендотеліну-1 та змін стану міокарда у жінок постменопаузального віку обстежили 101 пацієнтку з гіпертонічною хворобою I та II стадій і 80 практично здорових жінок. Дослідження виконали з використанням імуноферментного аналізу. Виявили, що рівні С-натрійуретичного пептиду й ендотеліну-1 вищі в осіб із діастолічною дисфункцією міокарда. Визначили також межові рівні С-натрійуретичного пептиду, ендотеліну-1 і коефіцієнта співвідношення їхніх концентрацій. Це дає змогу використовувати визначення цих пептидів під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень для допоміжної діагностики діастолічної функції лівого шлуночка.

Параллели структурно-функциональных показателей миокарда и концентрации в плазме С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 у женщин с неосложненной гипертонической болезнью

В. В. Петровская, В. Н. Жебель

Важную роль в патогенезе гипертонической болезни играет развитие дисфункции эндотелия, следствием чего является ремоделирование сосудов, а в дальнейшем и сердца. С целью изучения плазменных концентраций С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 при изменениях состояния миокарда у женщин постменопаузального возраста обследовали 101 пациентку с гипертонической болезнью I и II стадий и 80 практически здоровых женщин. Исследования провели с использованием метода иммуноферментного анализа. Установили, что у лиц с диастолической дисфункцией миокарда уровни С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 более высокие. Определили также предельные уровни С-натрийуретического пептида, эндотелина-1 и коэффициента соотношения их концентраций. Это позволяет использовать определение исследованных пептидов при скрининговых доплер-эхокардиографических обследованиях для вспомогательной диагностики диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, С-натрийуретический пептид, эндотелин-1, гипертрофия левого желудочка.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 84–87

Parallels of structural-functional parameters the myocardium, C-type natriuretic peptide and endothelin-1 plasma concentrations in women with uncomplicated essential hypertension

V. V. Petrovska, B. M. Zhebel

Aim. Endothelial dysfunction development plays an important role in the essential hypertension pathogenesis resulting in vascular remodeling and, later on, cardiac remodeling. In order to study the correlation of plasma concentrations of vasodilator C-type natriuretic peptide (CNP) and of its antagonist endothelin-1 (ET-1) and also changes in the status of myocardium in 101 postmenopausal women with uncomplicated essential hypertension of the first and second stage and 80 apparently healthy women of similar age have been examined.

Methods and results. It has been established that CNP and ET-1 levels are higher in patients with myocardial diastolic dysfunction, also threshold levels of CNP, ET-1, as well as the correlation coefficient of their concentrations have been established.

Conclusion. That indicates the possibility of using the determination of these peptides in follow-up screening Echo examinations for the purpose of evaluating the estimated rate of the left ventricular diastolic function.

Key words: Hypertension, C-Type Natriuretic Peptide, Endothelin-1, Left Ventricular Hypertrophy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 84–87

З сучасними уявленнями, важливу роль у патогенезі гіпертонічної хвороби (ГХ) відіграє розвиток дисфункції ендотелію (ДЕ), яку розглядають як дисбаланс між продукцією ендотеліоцитами вазодилатуючих і вазоконстрикторних субстанцій на користь останніх [5]. Процеси ремоделювання стінки судин (гіперплазія та гіпертрофія гладком'язових клітин медії, фіброз) зумовлюють прогресування і стабілізацію артеріальної гіпертензії [7] і призводять до розвитку дисфункції міокарда з його наступним ремоделюванням, що

поглиблює ДЕ, замикаючи «порочне коло».

З цього погляду інтерес викликає вивчення плазмових концентрацій речовин, що відіграють одну з визначальних ролей у вазодилатуючому і вазоконстрикторному потенціалі судин. С-натрійуретичний пептид (СНП) та ендотелін-1 (ЕТ-1) належать до таких медіаторів. СНП – основний натрійуретичний пептид, що здійснює локальну регуляцію гомеостазу судинної стінки та має вазодилатуючі властивості. ЕТ-1 – біологічно активний пептид, його антагоніст і один із найпотужніших суди-

нозвужувальних чинників. ET-1 є не лише потужним вазоконстриктором, але і фактором регуляції росту гладком'язових клітин, що реалізує гемодинамічні ефекти з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [6]. Саме тому актуальним є вивчення рівнів плазмової концентрації СНП, ET-1 і коефіцієнта їх співвідношення (СНП/ЕТ-1) на різних стадіях гіпертонічної хвороби.

Мета роботи

Вивчення плазмових концентрацій СНП та ET-1 при змінах у стані міокарда в жінок постменопаузального віку, мешканок Вінницької області, які страждають на неускладнену ГХ.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 101 хвору на ГХ (вік – від 45 до 65 років), усі жінки проживають у Вінницькій області. У 51 пацієнтки діагностували ГХ I стадії, у 50 – ГХ II стадії.

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

Відбір пацієнток здійснили на підставі детального збору анамнезу та обстеження, використовуючи стандартні клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Для диференційної діагностики ГХ I та II стадій використали добовий моніторинг артеріального тиску та УЗД.

Для визначення концентрацій СНП та ET-1 у плазмі крові жінок застосували метод імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірм «BIOMEDICA» (ФРН) та «DRG» (США).

Межовий рівень СНП та ET-1 визначили за методикою М.Ю. Антамонова [1]. Визначаючи межовий рівень та під час дискримінантного аналізу встановили чутливість, специфічність і точність методик.

Параметри системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою УЗД серця (ехокардіограф Sim 5000-Plus).

Результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6,0.

Результати та їх обговорення

Плазмові концентрації СНП та ET-1 у жінок постменопаузального віку, які хворі на ГХ, вірогідно вище, ніж у практично здорових жінок такого ж віку; в пацієнток із ГХ II стадії ці показники вірогідно вищі, ніж при ГХ I стадії ($p < 0,01$) (табл. 1). Тобто рівні СНП та ET-1 асоціюються з важкістю ГХ. Подібні дані, що вказують на підвищення рівня ET-1 у крові хворих на ГХ, отримали й інші автори [3,8,9]. Натомість деякі вчені не відзначають вірогідних відмінностей, порівнюючи концентрації ET-1 у здорових осіб і хворих на ГХ [10].

Слід відзначити, що вивченню продукції СНП в Україні присвячено поодинокі дослідження [2,8], а рівні СНП у жінок, які хворі на ГХ I стадії, описано вперше. Також раніше не вивчали співвідношення концентрацій СНП і ET-1, хоча ці показники не тільки можуть вказувати на імовірну дисфункцію ендотелію судин, бо їх можна використовувати для додаткової діагностики важкості

ГХ, особливо в умовах масових скринінгових обстежень великих контингентів і якщо немає змоги здійснити ультразвукове дослідження серця.

Враховуючи, що за своїми ефектами СНП та ET-1 є прямими антагоністами, ми застосували коефіцієнт співвідношення СНП/ЕТ-1 (корисна модель №72156), який може бути використаний для оцінювання балансу активності вазодилататор/вазоконстриктор у плазмі крові (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ЕТ-1 у жінок Вінницької області, які хворі на ГХ I і II стадій, (M±m)

Групи хворих	СНП, пмоль/мл	ET-1, фмоль/мл	СНП/ЕТ-1, ум. од.
Практично здорові жінки, (n=80)	2,38±0,06	1,78±0,09	1,44±0,04
Хворі на ГХ I ст., (n=51)	2,85±0,12	7,83±0,09	0,37±0,02
Хворі на ГХ II ст., (n=50)	4,05±0,08	10,71±0,12	0,38±0,01*
P	$P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,01$ $P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,01$ $P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} > 0,01$ $0,05 < p_{3-2} < 0,1$ $P_{2-1} > 0,01$

При будь-якій стадії ГХ коефіцієнт СНП/ЕТ-1 був меншим, ніж у контрольній групі (табл. 1), що показує порушення балансу вазоконстриктор/вазодилататор у бік більшої концентрації вазоконстриктора у хворих на ГХ. Крім того, показник СНП/ЕТ-1 вищий при ГХ II, що може свідчити про певне напруження компенсаторних механізмів (у рамках наступного підвищення внутрішньосудинної активності РААС) на тлі поглиблення ендотеліальної дисфункції.

Дослідили рівні плазмових концентрацій СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ЕТ-1 у хворих на ГХ при різних ступенях гіпертрофії лівого шлуночка (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ЕТ-1 у хворих на ГХ із різним ступенем гіпертрофії ЛШ (M±m)

Групи	Рівень СНП, пмоль/мл	Рівень ET-1, фмоль/мл	СНП/ЕТ-1, ум. од.
Контрольна група (n=80)	2,38±0,06	1,78±0,07	1,44±0,04
Помірна ГЛШ (n=40)	3,92±0,08*	10,60±0,13*	0,36±0,01*
Виражена ГЛШ (n=10)	4,52±0,13*	11,14±0,23*	0,41±0,01*
P	$P_{3-2} < 0,05$	$P_{3-2} < 0,05$	$P_{3-2} > 0,05$

Примітка: * – різниця показників вірогідна в порівнянні з контрольною групою.

Протягом аналізу структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ГХ (табл. 2) виявили, що плазмова концентрація СНП і ET-1 у хворих на ГХ II стадії асоціюються з реєстрацією вираженого ступеня ГЛШ.

Зокрема, плазмові рівні СНП та ЕТ-1 виявились вищими в осіб із вираженою ГЛШ у порівнянні з такими у хворих на ГХ із помірним ступенем ГЛШ ($4,52 \pm 0,29$ пмоль/мл і $11,14 \pm 0,23$ фмоль/мл проти $3,92 \pm 0,16$ пмоль/мл і $10,60 \pm 0,13$ фмоль/мл відповідно). Коефіцієнт СНП/ЕТ-1 у пацієнтів із різним ступенем ГЛШ не відрізнявся.

Таблиця 3

Рівень СНП, ЕТ-1 і коефіцієнт співвідношення СНП/ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ГХ II стадії із наявністю та відсутністю ДД (М±m)

Групи	Рівень СНП, пмоль/мл	Рівень ЕТ-1, фмоль/мл	СНП/ЕТ-1, ум. од.
Відсутня ДД	$3,32 \pm 0,22$	$8,94 \pm 0,36$	$0,37 \pm 0,02$
Наявна ДД	$3,89 \pm 0,25$	$10,49 \pm 0,46$	$0,37 \pm 0,02$
P	$P_{2-1} > 0,05$	$P_{2-1} < 0,05$	$P_{2-1} > 0,05$

Подібні результати отримав О.І. Кравченко [6] протягом дослідження чоловіків, які хворі на ГХ. Автор не виявив кореляції між рівнем ЕТ-1 у крові і масою міокарда лівого шлуночка, але відзначив, що істотніше підвищення ЕТ-1 було при концентричних варіантах ремоделювання лівого шлуночка.

Початкові прояви порушення діастолічної функції серця виявляють уже на ранніх етапах формування ГХ [4]. Не викликає сумніву і патогенетичний зв'язок гіпертрофії лівого шлуночка і діастолічної дисфункції. Тому вирішили дослідити рівні СНП і ЕТ-1, а також значення коефіцієнта СНП/ЕТ-1 у хворих на ГХ із наявністю та відсутністю діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка.

Серед хворих на ГХ II стадії у 40% (20) осіб виявили ДД. Визначили, що пацієнти з ДД мали вірогідно вищі плазмові рівні ЕТ-1, ніж жінки зі збереженою діастолічною функцією лівого шлуночка.

Для допоміжної діагностики діастолічної дисфункції під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень у жінок післяменопаузального віку, які хворі на ГХ II стадії, мешканок Вінницької області, розраховували межові рівні СНП, ЕТ-1, а також коефіцієнта СНП/ЕТ-1 [1]:

- рівень СНП у плазмі крові більше ніж $3,58$ пмоль/мл;
- рівень ЕТ-1 більше ніж $10,37$ фмоль/мл;
- коефіцієнт СНП/ЕТ-1 менше ніж $0,37$ ум.од. (чутливість – 40%, специфічність – 2,96%, точність – 70,3%).

Висновки

Вищі рівні СНП та ЕТ-1 у плазмі крові жінок, які хворі на ГХ II стадії, асоціюються з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка.

Встановили межові рівні СНП, ЕТ-1 і коефіцієнт співвідношення СНП/ЕТ-1 у плазмі крові. Вони можуть бути використані під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень і якщо немає можливості виконання ультразвукового дослідження для орієнтовного оцінювання діастолічної функції лівого шлуночка у жінок постменопаузального віку із ГХ II стадії.

Коефіцієнт СНП/ЕТ-1 може бути використаний для оцінювання балансу вазодилататор-вазоконстриктор у плазмі крові.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Расчет пороговых (критических) уровней действующих учетных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // Гигиена населенных пунктов. – 2004. – №43. – С. 573–579.
2. Варавка І.П. Роль натрійуретичних пептидів у ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / І.П. Варавка. – Донецьк, 2009. – 19 с.
3. Вільчинський Г.В. Плазмові концентрації С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у жінок постменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, В.М. Жебель // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – №1(91). – С. 100–103.
4. Габиева Н.Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н.Н. Габиева, А.Б. Бахшалиев // Український медичний часопис. – 2010. – №4(78). – С. 31–36.
5. Джанашия П.Х. Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия, Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова. – М. : Миклош, 2007. – 168 с.
6. Кравченко О.І. Метаболічні особливості гемодинамічних порушень при гіпертонічній хворобі у робочих машинобудування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н. : спец. шифр «Кардіологія» / О.І. Кравченко. – Харків, 2004. – 20 с.
7. 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.
8. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С.Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. – №5(7). – С. 24–27.
9. Сакович О.О. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу та рівні натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою: неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О.О. Сакович. – К., 2012. – 13, 14 с.
10. Aziza L. The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia / L. Aziza et al. // J Indon Med Assoc. – 2011. – Vol. 61. – №6. – P. 237–242.

References

1. Antomonov, M. Yu. (2004) Raschyot porogovykh (kriticheskikh) urovnej dejstvuyushchikh uchotnykh faktorov dlya raznogo tipa dannykh, poluchennykh v gigienicheskikh issledovaniyakh [Calculation of the threshold (critical) current levels of factors accounts for the different types of data obtained in studies of hygienic]. *Gigiena naselyonnykh punktov*, 43, 573–579. [in Russian].
2. Varavka, I. P. (2009) *Rol natriiuretychnykh peptydiv u remodeliuvanni sercia ta sudyn u khvorykh na hipertonichnu*

- khvorobu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [The role of natriuretic peptides in the heart and vascular remodeling in patients with hypertension]. (Extended abstract of candidate's thesis). Donetsk [in Ukrainian].
3. Vilchynskii, G. V., Franchuk, S. V., & Zhebel, V. M. (2012) Plazmovi koncentratsii S-natriiuretichnoho peptydu ta endotelinu-1 u zhinok postmenopauzalnoho viku, khvoryh na hipertonichnu khvorobu riznoi tiazhkosti [Plasma concentrations of C-natriuretic peptide and endothelin-1 in postmenopausal women age, hypertensive patients with different severity]. *Visnyk problem biologii i medycyny*, 1(91),100–103. [in Ukrainian].
 4. Gabieva, N. N., & Bakhshaliev, A. B. (2010) Morfofunkcional'noe sostoyanie serdca i osobennosti patogeneza razvitiya arterialnoj gipertenzii u zhenshchin v period postmenopauzy [Morphofunctional heart condition and features of the pathogenesis of hypertension in postmenopausal women]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(78), 31–36. [in Ukrainian].
 5. Dzhnashiy, P. X., Poteshkina, N. G., & Selivanova, G. B. (2007). *Arterial'naya gipertenziya* [Hypertension]. Moscow: Miklosh. [in Russian].
 6. Kravchenko, O. I. (2004) *Metabolichni osoblyvosti hemodynamichnykh porushen pry hipertonichnii khvorobi u robochikh mashynobuduvannia* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Metabolic features of hemodynamic disturbances in hypertension in engineering work]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
 7. Kuzminova, N. V., & Sierkova, V. K. (2008). Vplyv antihypertenzivnykh preparativ na endotelialnu dysfunktsiiu u paciiientiv z hipertonichnoiu khvoroboiu [Effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction in patients with hypertension]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(64), 28–32. [in Ukrainian].
 8. Polivoda, S. N. (2009). Endotelialnaya disfunkciya pri gipertonicheskoi bolezni: patofiziologicheskie mekhanizmy formirovaniya . *Arterial'naya gipertenziya*, 5(7), 24–27. [in Ukrainian].
 9. Sakovych, O. O. (2012). *Polimorfizm hena receptora anhiotenzinu II pershoho typu ta rivni natriiuretychnykh peptydiv u zhinok pislipostmenopauznoho viku z hipertonichnoiu khvoroboiu: neuskladnenoiu ta uskladnenoiu khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Polymorphism of angiotensin II receptor gene of the first type and level of natriuretic peptides in women pislipostmenopauznoho age with hypertension: uncomplicated and complicated chronic heart failure]. Kyiv. [in Ukrainian].
 10. Aziza, L. (2011) The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia. *J Indon Med Assoc.*, 61(6), 237–242.

Відомості про авторів:

Петровська В.В., ст. лаборант, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, E-mail: vita.mk@mail.ru.
Жебель В.М., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 18.08.2014 р.