

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВАЗОПРЕССИНА И ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е. С. Трофимов, А. С. Поскребышева, Н. А. Шостак

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Евгений Сергеевич Трофимов trofimov1984@gmail.com

Цель исследования – оценить концентрацию вазопрессина (ВП) у пациентов с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН), выраженностью клинических симптомов и степенью снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов (44 мужчины, 76 женщин) с ХСН различного генеза (средний возраст $72,12 \pm 10,18$ года) и 30 клинически здоровых лиц (18 мужчин, 12 женщин) в качестве контрольной группы (средний возраст $33,4 \pm 6,23$ года). Все пациенты проходили комплексное клиничко-инструментальное обследование в соответствии со стандартами обследования пациентов с ХСН. Уровень ВП определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 23.

Результаты. В крови пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы отмечали значимо более высокий уровень ВП ($72,91 \pm 53,9$ пг/мл против $6,6 \pm 3,2$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). В то же время у пациентов с ХСН III стадии уровень ВП был существенно ниже, чем у пациентов с IIБ и IIА стадиями ХСН ($35,61 \pm 21,53$ пг/мл против $71,67 \pm 48,31$ пг/мл и $86,73 \pm 59,78$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). Аналогичную картину наблюдали и для функциональных классов (ФК). Так при II и III ФК ХСН уровень ВП составил $91,93 \pm 67,13$ пг/мл и $77,95 \pm 54,01$ пг/мл соответственно, тогда как при IV ФК он снижался до $50,49 \pm 28,18$ пг/мл ($p < 0,01$). Концентрация ВП у впоследствии умерших больных была существенно ниже, чем в подгруппе выживших пациентов ($48,79 \pm 26,30$ пг/мл против $79,72 \pm 57,73$ пг/мл; $p = 0,012$). Кроме того, среди пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ содержание ВП было статистически значимо ниже, чем у пациентов с ФВ ЛЖ $> 50\%$ ($59,43 \pm 42,51$ пг/мл против $86,43 \pm 62,46$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Выявленные существенные различия значений ВП у пациентов с III стадией и IV ФК ХСН могут свидетельствовать об истощении нейрогуморальных медиаторов у данной категории пациентов. Однако наличие взаимосвязи уровня ВП и степени снижения ФВ ЛЖ может быть признаком существенного различия роли ВП в патогенезе ХСН у пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, вазопрессин, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс, терминальная стадия, смертность, госпитализация, гиперволемия, гипонатриемия

Для цитирования: Трофимов Е. С., Поскребышева А. С., Шостак Н. А. Взаимосвязь между концентрацией вазопрессина и тяжестью хронической сердечной недостаточности: особенности пациентов с терминальной и декомпенсированной сердечной недостаточностью. Клиницист 2018;12(1):36–42.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-36-42

CORRELATION BETWEEN VASOPRESSIN CONCENTRATION AND CHRONIC HEART FAILURE SEVERITY: CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TERMINAL AND DECOMPENSATED HEART FAILURE

E. S. Trofimov, A. S. Poskrebysheva, N. A. Shostak

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation;

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Objective: to evaluate vasopressin (VP) concentration in patients with varying severity of chronic heart failure (CHF), intensity of clinical symptoms, and decreased level of left ventricular ejection fraction (LVEF).

Materials and methods. In total, 120 patients (44 males, 76 females) with CHF of varying genesis (mean age 72.12 ± 10.18 years) and 30 clinically healthy individuals (18 males, 12 females) as a control group (mean age 33.4 ± 6.23 years) were examined. All patients

underwent comprehensive clinical and instrumental examination in accordance with the standards for patients with CHF. The VP level was determined using ELISA. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v. 23 software.

Results. The patients with CHF had significantly higher blood VP levels compared to the control group (72.91 ± 53.9 pg/ml versus 6.6 ± 3.2 pg/ml respectively; $p < 0.01$). At the same time, patients with stage III CHF had significantly lower VP levels than patients with stages IIB and IIA (35.61 ± 21.53 pg/ml versus 71.67 ± 48.31 pg/ml and 86.73 ± 59.78 pg/ml respectively; $p < 0.01$). A similar picture was observed for the functional classes (FC). For instance, for CHF FC II and III, the VP level was 91.93 ± 67.13 pg/ml and 77.95 ± 54.01 pg/ml respectively, while for FC IV it decreased to 50.49 ± 28.18 pg/ml ($p < 0.01$). The VP concentration in patients who subsequently perished was significantly lower than in patients who survived (48.79 ± 26.30 pg/ml versus 79.72 ± 57.73 pg/ml; $p = 0.012$). Moreover, in patients with LVEF $< 50\%$, the VP level was significantly lower than in patients with LVEF $> 50\%$ (59.43 ± 42.51 pg/ml versus 86.43 ± 62.46 pg/ml respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. The observed significant differences in VP in patients with stage III and IV CFH can indicate depletion of neurohumoral mediators in this patient category. However, a correlation between the VP level and the level of LVEF decrease can indicate a significant difference in the role of VP in CHF pathogenesis in patients with preserved and decreased LVEF. This observation requires further research.

Key words: chronic heart failure, decompensation, vasopressin, left ventricular ejection fraction, functional class, terminal stage, mortality, hospitalization, hypervolemia, hyponatremia

For citation: Trofimov E.S., [Poskrebysheva A.S.], Shostak N.A. Correlation between vasopressin concentration and chronic heart failure severity: characteristics of patients with terminal and decompensated heart failure. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(1):36–42.

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире неуклонно растет [1, 2], а годовая смертность, несмотря на достижения современной медицины, остается высокой и достигает 25,1 % после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН [3].

Сложность и многокомпонентность патогенеза ХСН заставляет ученых год за годом искать новые мишени для воздействия и открывать ранее не изученные особенности уже известных медиаторов. Одним из важнейших гуморальных регуляторов сосудистого тонуса и водно-солевого обмена, роль которого в патогенезе ХСН до сих пор остается изученной лишь частично, является вазопрессин (ВП).

Считается, что ВП оказывает 3 основных эффекта на организм: 1) посредством V1a-рецепторов он стимулирует сократимость мышечных клеток и способствует ремоделированию миокарда и сосудистого русла; 2) посредством V1b-рецепторов он способствует увеличению содержания адренокортикотропного гормона и эндорфинов в ответ на стресс; 3) через V2-рецепторы ВП повышает задержку жидкости за счет увеличения экспрессии аквапорина-2 в почечных канальцах [4, 5]. При этом, если у здорового человека уровень ВП подвержен обратной регуляции под воздействием как осмотических факторов, так и рефлексом с барорецепторов (синокаротидной зоны, дуги аорты, левого предсердия), то у пациентов с ХСН эффективность данных регуляторных механизмов существенно снижается [6–8]. Это приводит к длительной нерегулируемой гиперпродукции ВП у пациентов с ХСН, задержке жидкости и развитию у них так называемой гипертонической гипонатриемии, приводящей к ухудшению прогноза и росту смертности пациентов с ХСН [9, 10].

В то же время задержка жидкости — лишь один из эффектов ВП в организме больного ХСН. Помимо

него существуют свидетельства потенциально защитных влияний ВП, не позволяющие трактовать его роль как сугубо негативную. Так, известно, что снижение уровня ВП является существенным негативным фактором, приводящим к статистически значимо худшим исходам у пациентов с сосудистым шоком различной этиологии [11, 12]. При этом, как показали исследования, ВП способен оказывать стимулирующее влияние на развитие мышечной ткани и противодействовать миодистрофии, вызванной другим важным медиатором негативного прогноза у пациентов с ХСН — фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) [13]. Помимо этого ВП может обладать и противовоспалительным эффектом за счет снижения экспрессии CD14 на мембране созревающих моноцитов/макрофагов, тем самым снижая связывание ими липополисахарида, считающегося одним из важнейших стимуляторов синтеза и экспрессии ФНО α [14].

Таким образом, хотя ведущая роль ВП как стимулятора задержки жидкости и основной причины развития гипертонической гипонатриемии не вызывает сомнений, мы еще далеки от понимания его истинного места в патогенезе ХСН. Это требует активного изучения динамики его концентрации у пациентов с разной тяжестью ХСН и различной степенью выраженности отдельных симптомов, а также связи прогноза пациентов с ХСН при динамическом наблюдении в течение 1 года с уровнем ВП, определенным на момент включения в исследование, что и стало основной задачей нашего исследования.

Цель исследования — оценить концентрацию ВП у пациентов с различной тяжестью ХСН, выраженностью клинических симптомов и степенью снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы

Обследовано 120 пациентов (44 мужчины, 76 женщин) с ХСН различного генеза (средний возраст —

72,12 ± 10,18 года) и 30 клинически здоровых лиц (18 мужчин, 12 женщин) в качестве контрольной группы (средний возраст – 33,4 ± 6,23 года). Характеристика обследованных представлена в табл. 1 и 2. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

В исследование не включали пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес; страдавших нестабильной стенокардией, тяжелыми клапанными пороками сердца, требующими оперативного лечения, сахарным диабетом 1-го типа, декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа, острыми воспалительными заболеваниями (пневмония, пиелонефрит и т. д.); имевших злокачественные

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n = 120)

Table 1. Clinical characteristics of the patients (n = 120)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Включено в исследование, n (%) Included in the study, n (%)	120 (100,0)
Выбыли из исследования, n (%) Discontinued participation in the study, n (%)	11 (9,1)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	44 (36,7)
Женщины, n (%) Females, n (%)	76 (63,3)
Возраст, лет Age, years	72,12 ± 10,18
Длительность болезни, мес Disease duration, months	63,93 ± 59,84
Результаты теста с 6-минутной ходьбой, м Results of the 6 minute walking test, m	252,26 ± 253,27
ПА стадия, n (%) Stage IA, n (%)	49 (40,8)
ПБ стадия, n (%) Stage IB, n (%)	55 (45,8)
II стадия, n (%) Stage II, n (%)	16 (13,4)
II ФК, n (%) FC II, n (%)	37 (30,8)
III ФК, n (%) FC III, n (%)	47 (39,2)
IV ФК, n (%) FC IV, n (%)	36 (30,0)
Отек легких в анамнезе, n (%) History of pulmonary edema, n (%)	8 (6,7)
Сердечная астма в анамнезе, n (%) History of cardiac asthma, n (%)	35 (29,2)

Таблица 2. Этиологическая структура ХСН и сопутствующие заболевания

Table 2. Etiological structure of CHF and concomitant disorders

Заболевание Disorder	Все больные All patients (n = 120)
ИБС (всего), n (%) IHD (total), n (%)	61 (50,8)
ИБС: стенокардия, n (%) IHD: stenocardia, n (%)	46 (38,3)
ИБС: перенесенный инфаркт миокарда, n (%) IHD: past myocardial infarction, n (%)	47 (39,2)
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertensive heart disease, n (%)	99 (82,5)
Кардиомиопатии, n (%) Cardiomyopathies, n (%)	6 (5,0)
Приобретенные пороки сердца, n (%) Acquired heart diseases, n (%)	6 (5,0)
Фибрилляция и трепетание предсердий, n (%) Fibrillation and atrial flutter, n (%)	76 (63,3)
ХОБЛ и бронхиальная астма, n (%) COPD and bronchial asthma, n (%)	4 (3,3)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Diabetes mellitus type 2, n (%)	29 (24,2)
ТЭЛА в анамнезе, n (%) History of PE, n (%)	1 (0,8)
ОНМК в анамнезе, n (%) History of ACVA, n (%)	14 (11,6)
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	28 (23,3)
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	26 (21,7)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. IHD – ischemic heart disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; PE – pulmonary embolism; ACVA – acute cerebrovascular accident.

новообразования любой локализации, хронические иммунновоспалительные процессы, тяжелую энцефалопатию с выраженным когнитивным снижением, психические заболевания, тяжелые нарушения опорно-двигательного аппарата.

Всем больным, включенным в исследование, проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию, тест с 6-минутной ходьбой.

Таблица 3. Концентрация ВП (пг/мл) у пациентов с различными стадиями и ФК ХСН (n = 109)

Table 3. VP concentration (pg/ml) in patients with varying IHF stages and FC (n = 109)

Стадия ХСН IHF stage			ФК ХСН IHF FC		
IIA	IIB	III	II	III	IV
86,73 ± 59,78	71,67 ± 48,31	35,67** ± 21,53	91,93 ± 67,13	77,95 ± 54,01	50,49** ± 28,18

Примечание. **p < 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с меньшими стадиями и ФК ХСН.

Note. **p < 0.01 – differences are statistically significant compared to lower stages and CHF FC.

Уровень ВП определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора Peninsula Laboratories International, Inc (США) с референтными значениями 1,0–13,3 пг/мл.

Всех включенных в исследование пациентов с ХСН наблюдали в течение 1 года, по истечении которого оценивали смертность и ее связь с уровнем ВП, определенным на момент включения в исследование.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 23. Для определения статистической значимости различий между группами использовали точный t-критерий Стьюдента, а также U-критерий Манна–Уитни. Выбор критериев осуществляли на основании характера распределения в исследуемых выборках, проверку нормальности распределения значений осуществляли при помощи теста Колмогорова–Смирнова и W-теста Шапиро–Уилка.

Для подтверждения выводов, сделанных выше, и более точной оценки межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANalysis Of VAriance, ANOVA). Для этого вначале были проведены тесты Ливиня на равенство внутригрупповых дисперсий. В случае выявления одинаковой дисперсии независимой переменной в каждой группе в дальнейшем проводили апостериорные тесты Тьюки HSD (Honestly Significant Difference – действительно значимое различие в групповых средних) для выяснения статистически значимых различий средних между отдельными группами. При выявлении неодинаковых дисперсий вместо теста Тьюки HSD использовали T2 тест Тамхейна.

При необходимости оценки статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частота наступления события) использовали критерий χ^2 -квадрат для анализа таблиц сопряженности. Для численного выражения того, насколько наличие или отсутствие воздействия определенного фактора влияет на частоту наступления события, в сравниваемых группах проводили расчет отношения шансов (ОШ).

Результаты

По данным иммуноферментного анализа, уровень ВП был существенно и статистически значимо выше

у пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы (72,91 ± 53,9 пг/мл против 6,6 ± 3,2 пг/мл соответственно; p < 0,01). При этом при рассмотрении пациентов с клинически выраженной (IIA) и тяжелой (IIB) стадиями ХСН статистически значимых различий в концентрации ВП обнаружено не было (86,73 ± 59,78 пг/мл против 71,67 ± 48,31 пг/мл соответственно; p > 0,05). Также не было выявлено значимых различий между содержанием ВП у пациентов со II и III функциональным классом (ФК) ХСН (91,93 ± 67,13 пг/мл против 77,95 ± 54,01 пг/мл соответственно; p > 0,05). Однако у пациентов с III стадией и IV ФК ХСН уровень ВП был статистически значимо ниже, составляя 35,61 ± 21,53 пг/мл у пациентов с III стадией (p < 0,01) и 50,49 ± 28,18 пг/мл при IV ФК (p < 0,01) (табл. 3).

При оценке уровня ВП в зависимости от ФВ ЛЖ было выявлено статистически значимое различие между содержанием ВП у пациентов с низкой ФВ ЛЖ < 40 % (СН-нФВ) и сохраненной ФВ ЛЖ > 50 % (СН-сФВ). Так, у пациентов с СН-нФВ концентрация ВП составляла 54,43 ± 33,14 пг/мл, тогда как при СН-сФВ она была 86,43 ± 62,46 пг/мл (p < 0,05) (рис. 1). При этом существенным для изменения уровня ВП являлось снижение уровня ФВ ЛЖ < 50 %. Так, у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 % концентрация ВП составляла 59,43 ± 42,51 пг/мл против 86,43 ± 62,46 пг/мл (p < 0,05).

Также была проведена оценка различий в уровне ВП у пациентов с разной степенью выраженности основных симптомов ХСН – отечного синдрома и одышки. У пациентов, не имевших признаков отечного синдрома, значения ВП статистически значимо не отличались от величин ВП у пациентов с выявленной пастозностью или отеками нижних конечностей (83,55 ± 60,61 пг/мл против 93,88 ± 54,39 пг/мл и 65,21 ± 48,24 пг/мл соответственно; p > 0,05); однако у пациентов с анасаркой уровень ВП был существенно и статистически значимо ниже (36,42 ± 21,08 пг/мл; p < 0,01), чем у пациентов без отеков, с пастозностью и отеками нижних конечностей. При сравнении уровня ВП у пациентов с одышкой при физической нагрузке и в покое было выявлено, что концентрация ВП у пациентов с одышкой только при физической нагрузке была статистически значимо выше (p < 0,01):

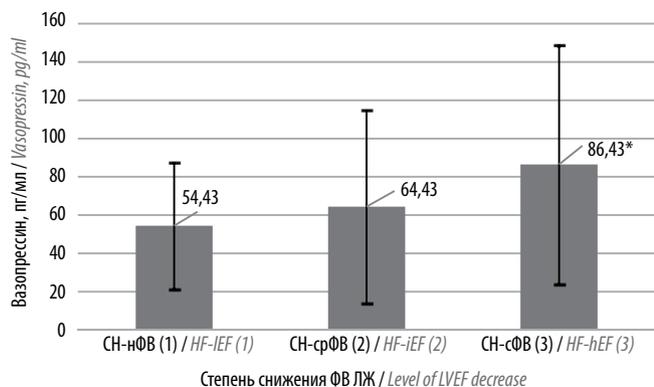


Рис. 1. Концентрация ВП в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН (n = 109)

Примечание. * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с другими ФВ ЛЖ; СН-нФВ (1) – сердечная недостаточность со сниженной ФВ <40 %; СН-срФВ (2) – сердечная недостаточность со средней ФВ 40–49 %; СН-сФВ (3) – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ >49 %.

Fig. 1. VP concentration depending on the level of LVEF decrease in patients with IHF (n = 109)

Note. * $p < 0.05$ – differences are statistically significant compared to other LVEF; HF-IEF (1) – heart failure with decreased EF <40 %; HF-IEF (2) – heart failure with intermediate EF= 40–49 %; HF-hEF (3) – heart failure with preserved EF >49 %.

83,09 ± 56,77 пг/мл против 51,37 ± 40,06 пг/мл соответственно (рис. 2, 3).

Кроме того, была проанализирована взаимосвязь между уровнем ВП и смертностью пациентов с ХСН при проспективном наблюдении в течение 1 года. Было обнаружено, что концентрация ВП у впоследствии умерших больных составляла 48,79 ± 26,30 пг/мл и была существенно ниже, чем в группе выживших пациентов (79,72 ± 57,73 пг/мл; $p = 0,012$), а риск смерти был выше ($p = 0,055$) в группе пациентов с ХСН и относительным снижением уровня ВП менее 50 пг/мл: ОШ 1,599; 95 %, доверительный интервал 1,031–2,482.

Обсуждение

Таким образом, хотя выявленное повышение уровня ВП у пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы в целом соответствовало данным литературы [10, 15, 16], установленное нами относительное снижение уровня ВП у пациентов с ХСН III стадии и IV ФК ранее мало описано в литературе. Так, по данным S. Masson и соавт., уровень копептина (является С-концевой частью прогормона ВП, производимой организмом в эквивалентном ВП количестве) в группе пациентов с III и IV ФК ХСН статистически значимо выше, чем в группе пациентов со II ФК [17]. Похожие результаты были получены J. Silva Marques и соавт. на небольшой группе из 37 пациентов [18], а в работе S. Neuhold и соавт. пациенты с IV ФК ХСН имели максимальный уровень копептина в сравнении с пациентами I–III ФК [19]. Согласно же нашим данным, среди пациентов с III стадией ХСН уровень ВП был статистически значимо

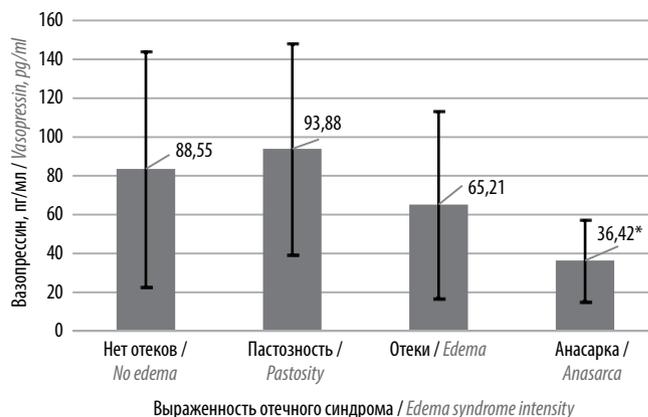


Рис. 2. Концентрация ВП в зависимости от степени выраженности отеочного синдрома у пациентов с ХСН (n = 109)

Примечание. * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с отсутствием отеков, наличием пастозности и отеков.

Fig. 2. VP concentration depending on the edema syndrome intensity in patients with IHF (n = 109)

Note. * $p < 0.01$ – differences are statistically significant compared to the absence of edema, the presence of pastosity and edema.

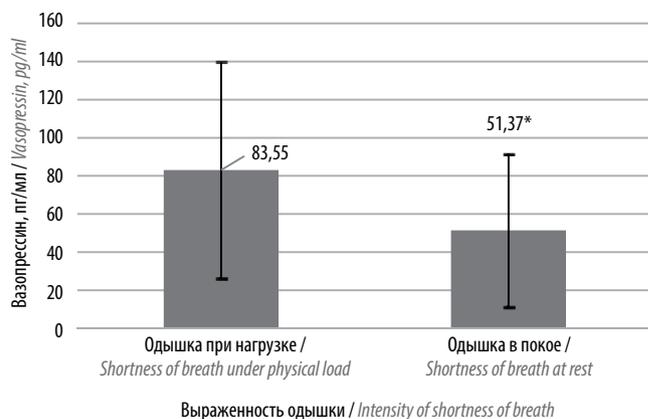


Рис. 3. Концентрация ВП в зависимости от выраженности одышки у пациентов с ХСН (n = 109)

Примечание. * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с одышкой при нагрузке.

Fig. 3. VP concentration depending on the intensity of shortness of breath in patients with IHF (n = 109)

Note. * $p < 0.01$ – differences are statistically significant compared to shortness of breath under physical load.

ниже (35,67 ± 21,53 пг/мл; $p < 0,01$), чем у пациентов с IА (86,73 ± 59,78 пг/мл) и IБ (71,67 ± 48,31 пг/мл) стадиями. То же самое установлено и в отношении ФК: у пациентов с IV ФК уровень ВП был статистически значимо ниже (50,49 ± 28,18 пг/мл; $p < 0,01$), чем при II (91,93 ± 67,13 пг/мл) и III (77,95 ± 54,01 пг/мл) ФК, что существенно отличается от приведенных выше данных литературы. Более того, у пациентов, умерших от ХСН за время наблюдения, уровень ВП также был значимо ниже, чем в группе выживших пациентов (48,79 ± 26,30 пг/мл против 79,72 ± 57,73 пг/мл; $p = 0,012$).

Полученным нами результатам можно дать как минимум 2 объяснения. С одной стороны, изменение

уровня ВП у пациентов с ростом тяжести ХСН может иметь двойной характер. Так, на начальной и клинически выраженной стадии ХСН повышение уровня ВП играет негативную роль, стимулируя задержку жидкости и прогрессирование сердечной недостаточности [9, 10]; однако на последних стадиях оно может сменяться истощением нейронов гипоталамуса и относительным дефицитом ВП, который может как являться одной из причин негативного прогноза у таких пациентов, так и быть лишь одним из симптомов истощения организма и нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с терминальной и декомпенсированной ХСН [20].

С другой стороны, уровень нейрого르몬ов (в том числе ВП) может существенно различаться у пациентов с ХСН в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ. Согласно литературным данным, уровень ВП и его производного копейтина статистически значимо не различался у пациентов с ХСН с признаками диастолической дисфункции и у пациентов с ХСН без признаков диастолической дисфункции [15], а также у пациентов с систолической и диастолической ХСН [16]. В то же время существует не так много исследований, посвященных изучению уровня ВП в зависимости от степени снижения ФВ ЛЖ, и сделать на их основании однозначный вывод довольно сложно. Согласно же нашим данным, среди пациентов с ФВ ЛЖ <50 % уровень ВП был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ФВ ЛЖ >50 % (59,43 пг/мл против 86,43 пг/мл соответственно; $p < 0,05$), что свидетельствует о существенной

зависимости уровня ВП от степени снижения ФВ ЛЖ у обследованных нами пациентов с ХСН.

К ограничениям исследования можно отнести однократное определение уровня ВП на момент включения в исследование. Определение уровня ВП или копейтина в динамике и его оценка в зависимости от тяжести состояния пациентов и эффективности лечения может позволить в будущем получить существенно больше информации о его роли в патогенезе ХСН.

Заключение

В результате проведенного исследования нами было выявлено ранее малоописанное относительное снижение уровня ВП у пациентов с III стадией и IV ФК ХСН. С одной стороны, относительный дефицит ВП у пациентов с III стадией и IV ФК ХСН может говорить об истощении нейроэндокринной системы у этих пациентов. В то же время уровень ВП может быть связан со степенью снижения ФВ ЛЖ. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения роли ВП в патогенезе ХСН, различий его роли у пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, а также причин его относительного дефицита у пациентов с III стадией и IV ФК ХСН. Это позволит уточнить роль ВП (и его производного копейтина) в качестве маркера негативного прогноза у пациентов с ХСН и может помочь оптимизировать использование ВП-ориентированной терапии у пациентов с ХСН различной тяжести, а также с различной степенью снижения ФВ ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ziaeciana B., Fonarow G.C. The prevention of hospital readmissions in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58(4):379–85. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.09.004.
- McMurray J. J., Petrie M.C., Murdoch D.R., Davie A.P. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):9–16. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал «Сердечная недостаточность» 2016;17(5):299–305. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH–CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH–D–CHF). *Zhurnal "Serdechnaya nedostatochnost"* = Russian Heart Failure Journal 2016;17(5): 299–305. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239.
- Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care* 2003;7(6):427–34. DOI: 10.1186/cc2337.
- Balling L., Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem* 2016;73:29–64. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.10.006.
- Goldsmith S.R., Francis G.S., Cowley A.W. et al. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(6):1385–90. DOI: 10.1016/S0735-1097(83)80040-0.
- Goldsmith S.R., Dodge-Brown D.L., Katz A. Alpha 2-adrenergic stimulation and vasopressin in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(3):425–9.
- Goldsmith S.R. Baroreflex loading maneuvers do not suppress increased plasma arginine vasopressin in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(6):1180–4. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90321-D.
- Decaux G., Soupart A., Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371(9624):1624–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60695-9.
- Balling L., Kistorp C., Schou M. et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail* 2012;18:351–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.019.
- Altura B.M. Evidence that endogenous vasopressin plays a protective role in circulatory shock. Role for reticulo-endothelial system using Brattleboro rats. *Experientia* 1980;36(9):1080–2.
- Chapman J.T., Hreash F., Laycock J.F., Walter S.J. The cardiovascular effects of vasopressin after haemorrhage in anaesthetized rats. *J Physiol* 1986;375:421–34.
- Costa A., Toschi A., Murfuno I. et al. Local overexpression of V1a-vasopressin receptor enhances regeneration in tumor

- necrosis factor-induced muscle atrophy. *BioMed Research International* 2014;2014:235426.
DOI: 10.1155/2014/235426.
13. Chang Y.Y., Yang C.H., Wang S.C. et al. Vasopressin inhibits endotoxin binding in activated macrophages. *J Surg Res* 2015;197(2):412–8.
DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.042.
14. Benedict C.R., Weiner D.H., Johnstone D.E. et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. *The SOLVD Investigators. J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 Suppl A):146A – 153A.
DOI: 10.1016/0735-1097(93)90480-O.
15. Hage C., Lund L.H., Donal E. et al. Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the prospective KaRen-study. *Open Heart* 2015;2(1):e000260.
DOI: 10.1136/openhrt-2015-000260.
16. Masson S., Latini R., Carbonieri E. et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12(4):338–47.
DOI: 10.1093/eurjhf/hfp206.
17. Silva Marques J., Luz-Rodrigues H., David C. et al. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: the relevance of copeptin. *Rev Port Cardiol* 2012;31(11):701–10.
DOI: 10.1016/j.repc.2012.09.001.
18. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G. et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):266–72.
DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.050.
19. Sivukhina E.V., Poskrebysheva A.S., Smurova Iu.V. et al. Altered hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with chronic heart failure. *Horm Metab Res* 2009;41(10):778–84.
DOI: 10.1055/s-0029-1224182.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Трофимов / E.S. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-7823-0434>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.06.2018. **Принята в печать:** 22.06.2018.

Article received: 14.06.2018. **Accepted for publication:** 22.06.2018.