

Исследование сывороточного уровня асимметричного диметиларгинина у больных легочной гипертензией

А.В. Казымлы, Н.С. Гончарова, А.В. Березина, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Казымлы А.В. — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Кардиомиопатии» ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Гончарова Н.С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Кардиомиопатии» ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Березина А.В. — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией «Кардиопульмональное тестирование» ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Наймушин А.В. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Моисеева О.М. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», заместитель директора института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Россия, 197341. E-mail: kazimli_aygun@yahoo.com (Казымлы Айгюн Вюгаровна).

Резюме

Цель исследования. Дефицит оксида азота, который может возникать в связи с накоплением эндогенных конкурентных ингибиторов, — одно из ключевых звеньев патогенеза легочной гипертензии (ЛГ). В работе предпринята попытка изучить перспективы использования асимметричного диметиларгинина (АДМА) в качестве биомаркера для оценки степени тяжести пациентов с ЛГ. **Материалы и методы.** Обследовано 56 пациентов с ЛГ (средний возраст $42,8 \pm 14,5$ года, 39 женщин и 17 мужчин): 32 пациента с идиопатической легочной артериальной гипертензией, 7 пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне корригированных врожденных пороков сердца, 6 больных системной склеродермией и 11 пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ. Группу контроля составили 12 здоровых добровольцев (возраст $41,8 \pm 10,3$ года, 9 женщин и 3 мужчин). Всем пациентам с ЛГ выполнялись: тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), катетеризация правых камер сердца, эхокардиография и эргоспирометрия. В работе оценивали уровень АДМА в сыворотке иммуноферментным методом, концентрацию натрийуретического пропептида NT-proBNP (Eiecsys) и мочевой кислоты в сыворотке крови. **Результаты.** В исследование включено 23 % пациентов с симптомами ЛГ II функционального класса (ФК) (по классификации Всемирной организации здравоохранения), 59 % — с III ФК и 13 % — с IV ФК. О тяжести обследованных больных свидетельствовало снижение толерантности к физической нагрузке (ТШХ 362 ± 97 м), повышение концентрации NTproBNP (1833 ± 2176 пг/мл) и мочевой кислоты (463 ± 177 мкмоль/л). У пациентов с ЛГ выявлено повышение уровня АДМА в плазме крови по сравнению с контрольной группой ($0,68 \pm 0,25$ против $0,35 \pm 0,12$ мкмоль/л, $p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа установлены связи между уровнем АДМА и давлением в правом предсердии ($r = 0,31$; $p < 0,05$), ударным объемом левого желудочка ($r = -0,34$; $p = 0,01$) по данным катетеризации правых камер сердца. Выявлена связь между уровнем АДМА и таким прогностическим биомаркером, как NT-proBNP ($r = 0,44$; $p = 0,001$). Помимо этого, выявлены обратные связи между уровнем АДМА и пройденной дистанцией в ТШХ ($r = -0,37$; $p = 0,004$), а также пиковой мощностью физической нагрузки по данным эргоспирометрии ($r = -0,42$; $p = 0,02$). **Выводы.** Повышение сывороточного уровня АДМА у больных ЛГ связано с основными прогностическими маркерами. Определение уровня АДМА в сыворотке крови может быть дополнительным критерием в оценке тяжести пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, асимметричный диметиларгинин, прогностический маркер, функциональный класс.

Assessment of asymmetric dimethylarginine in patients with pulmonary hypertension

A. V. Kazimli, N.S. Goncharova, A.V. Berezina, A.V. Naymushin, O.M. Moiseeva
Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kazimli_aygun@yahoo.com (Aigun V. Kazimli, MD, a Researcher at the Scientific Department of Cardiomyopathies at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Objective. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitric oxide inhibitor. Increased level ADMA may contribute to endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension (PH). The aim of the study was to assess the possible link between ADMA and basic determinants of PH severity. **Design and methods.** We examined 56 patients with PH (mean age $42,8 \pm 14,5$ years, 19 males): idiopathic pulmonary arterial hypertension was diagnosed in 32 subjects, 7 subjects had corrected congenital heart disease, 7 subjects had scleroderma, and 11 — inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and 12 healthy subjects formed control group ($41,8 \pm 10,3$ years, 3 males). Serum ADMA by ELISA method, serum NT pro-BNP (Elecys) and uric acid levels were determined. Echocardiography, 6-minute walking test (6MWT), right heart catheterization and cardiopulmonary exercise testing (CPX) were performed. **Results.** The symptoms of II functional class (FC) WHO were present in 23 % patients, III FC — in 59 % patients and IV FC — in 13 % patients, 6MWT was decreased (362 ± 97 m) and NT-proBNP level was elevated (1833 ± 2176 pg/ml). Serum ADMA level in patients with PH were elevated in comparison with healthy controls ($0,68 \pm 0,25$ vs $0,35 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$). ADMA levels correlated with such prognostic markers as NT-proBNP ($r = 0,44$; $p = 0,0008$), mean right atrium pressure ($r = 0,31$; $p < 0,05$) and stroke volume LV ($r = -0,34$; $p = 0,01$). Serum ADMA was negatively correlated with 6MWT distance ($r = -0,37$; $p = 0,004$), work load by CPX ($r = -0,42$; $p = 0,02$). **Conclusions.** Serum ADMA level is elevated in patients with PH and correlates with prognostic markers. Also ADMA level predicts exercise intolerance. We assume that ADMA is a marker of endothelial dysfunction, and could be used for the assessment of PH severity.

Key words: pulmonary hypertension, asymmetric dimethylarginine, prognostic marker, functional class.

Статья поступила в редакцию: 11.12.13. и принята к печати: 12.01.14.

Введение

Оксид азота, синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой, играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса. Снижение продукции оксида азота ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции [1]. Дефицит оксида азота может возникать как за счет уменьшения содержания аргинина в эндотелиоците, так и в связи с накоплением эндогенных конкурентных ингибиторов в клетке. Среди низкомолекулярных метаболитов, рассматриваемых в качестве конкурентных ингибиторов эндотелиальной NO-синтазы, широкую известность приобрел асимметричный диметиларгинин (АДМА), метилированное производное аминокислоты L-аргинина [2–4]. Рассматривается несколько возможных механизмов повышения уровня АДМА в периферической крови. Увеличению его концентрации способствуют снижение активности диметиларгинина-диметиламиногидролазы (ДДАГ), фермента, гидролизующего АДМА до цитруллин и диметиламина, а также нарушение

функции почек [5]. Повышение уровня циркулирующего АДМА было продемонстрировано у лиц с гиперхолестеринемией [6], атеросклерозом [7], системной гипертензией [8], сахарным диабетом [9], хронической почечной недостаточностью [10], гипергомоцистеинемией [11] и ассоциировано с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертностью [12, 13].

Со снижением продукции основных вазодилатирующих субстанций и, в первую очередь, оксида азота связано развитие легочной гипертензии (ЛГ) [14]. На экспериментальной модели крыс с ЛГ, индуцированной гипоксией, показано, что повышение концентрации АДМА в тканях легких способствует развитию ЛГ [15]. Помимо этого, в периферической крови больных ЛГ выявлено повышение концентрации АДМА, в частности, у лиц с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) [16], идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) [17], у пациентов с ЛГ, ассоциированной с системной

склеродермией (СЗСТ) [18] и врожденными пороками сердца (ВПС) [19]. Напротив, у лиц с острыми венозными тромбозами не выявлено повышения концентрации АДМА [20].

Хорошо известно, что ЛГ — патология с крайне неблагоприятным прогнозом, связанным с развитием правожелудочковой недостаточности и преждевременной смертью [21]. В связи с этим в последние годы активно ведется поиск новых неинвазивных маркеров для мониторинга состояния и оценки прогноза больных ЛГ. Большинство из них являются «свидетелями» патологического процесса, развивающегося у больных ЛГ, тогда как АДМА принимает активное участие в развитии эндотелиальной дисфункции.

Цель настоящего исследования — определить уровень циркулирующего АДМА у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ, а также установить связь между сывороточной концентрацией АДМА и гемодинамическими показателями, структурно-функциональными изменениями правого желудочка и сосудов малого круга кровообращения, а также физической работоспособностью больных ЛГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России с сентября 2010 года по 28 декабря 2013 года и носило проспективный характер. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом. Обследовано 56 пациентов с ЛГ, из них 32 пациента с ИЛАГ, 7 пациентов с ЛАГ на фоне корригированных ВПС, 6 больных ЛАГ на фоне СЗСТ и 11 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Пациенты обследованы согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ЛГ [21]. В исследование включались пациенты с ЛГ без клинически значимой сопутствующей патологии со средним давлением в легочной артерии > 25 мм рт. ст., давлением заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) < 15 мм рт. ст., легочно-сосудистым сопротивлением (ЛСС) > 240 дин \times сек \times см⁻⁵. В исследование не включались пациенты с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца и легких, а также с ЛГ с многофакторной природой развития.

Для верификации диагноза всем пациентам выполнялась катетеризация правых камер сердца термодилуционным баллонным катетером (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия). Исследование проводилось в положении

лежа на спине, без поддержки кислорода. Сердечный выброс определялся методом термодилуции. Измерение ЛСС производилось по формуле $LCC = [80 \times (\text{среднее давление ЛА-ДЗЛК}) / СВ]$, где ЛА — легочная артерия, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, СВ — сердечный выброс. Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате VIVID 7D, (General Electric, США) по стандартному протоколу. Правые камеры сердца оценивались согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [22].

Физическая работоспособность оценивалась с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста и теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), который выполняли согласно рекомендациям Американского торакального общества [23]. Кардиопульмональный нагрузочный тест выполняли на эргоспирометре Oхусон Pro (CARDINAL HEALTH, Германия). Потребление кислорода и выделение углекислого газа определяли непрерывно (breath-by-breath метод) при выполнении физической нагрузки на велоэргометре. Использовался непрерывно-возрастающий нагрузочный протокол с инкрементом физической нагрузки 10 Вт в минуту.

Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли в сыровотке крови. Исследование проводилось методом электрохемилюминесценции с помощью стандартного набора Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Германия).

Для определения содержания АДМА использовали сыровотку пациентов, полученную центрифугированием при 3000 об/мин \times 15 мин и хранившуюся при $t = -70$ °С до проведения исследования. Уровень АДМА определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы (Immundiagnostik AG). Вариабельность оценки в параллельных пробах составляла 7,8 %. Чувствительность метода — 0,05 мкмоль/л. Контрольную группу для определения нормального уровня АДМА составили 12 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 65 лет (средний возраст 34 ± 14 лет, соотношение мужчин и женщин 5:7).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливали на уровне $p < 0,05$. Взаимосвязи

между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального — непараметрические критерии: медианный и Краскела-Уоллиса. Для оценки связей между АДМА и общими показателями был применен линейный множественный регрессионный анализ с пошаговым отбором показателей.

Таблица 1
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Параметры	Больные ЛАГ n = 56
Возраст, годы	42,8 ± 14,5
Женщины, n (%)	33 (75)
Этиология ЛАГ, n (%)	
ИЛАГ	29 (66)
ЛАГ на фоне корригированных ВПС	4 (9)
ЛАГ на фоне системной склеродермии	3 (7)
ХТЭЛГ	8 (18)
Функциональный класс, III : IV (n)	26:3
Сопутствующая патология	
ИБС, n	3
АГ, n	16
Сахарный диабет, n	5
Терапия, n (%)	
Блокаторы кальциевых каналов	1 (2)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	12 (52)
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	11 (48)
Диуретики	29 (66)
Варфарин	53 (95)

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ВПС — врожденный порок сердца; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M) ± среднеквадратичного отклонения (σ).

Результаты

В исследование включено 45 пациентов с ЛАГ и 11 пациентов с ХТЭЛГ в возрасте от 18 до 73 лет. Среди обследованных 70 % составили лица женского пола. Основная часть больных представлена пациентами III и IV функционального класса (71 %). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Физическая

работоспособность у больных ЛГ была снижена как по данным ТШХ (362 ± 97 м), так и по результатам кардиопульмонального теста (15,1 ± 4,9 мл/мин/кг) (табл. 2).

Таблица 2
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

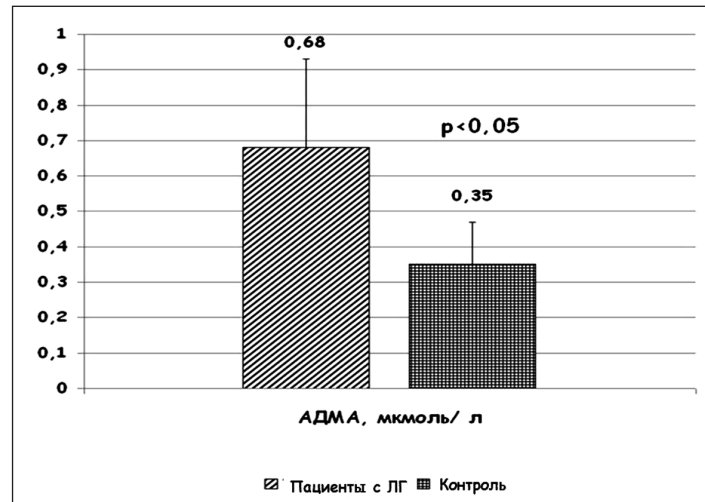
Параметры	Больные ЛАГ n = 56
ТШХ, м	362 ± 97
VO ₂ пиковое, мл/мин/кг	15,1 ± 4,9
Гемодинамика	
Систолическое давление ЛА, мм рт. ст.	92 ± 25
Диастолическое давление ЛА, мм рт. ст.	36 ± 15
Среднее давление ЛА, мм рт. ст.	55 ± 17
Давление ПП, мм рт. ст.	8 ± 6
СИ, л/мин/м ²	2,3 ± 0,6
ЛСС, дин × сек × см ⁻⁵	970 ± 448
Смешанная венозная сатурация O ₂ , %	62 ± 9
Мочевая кислота, мкмоль/л	463 ± 177
NT-proBNP, пг/мл	1833 (222–2388)

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; VO₂ пиковое — пиковое потребление кислорода; ЛА — легочная артерия; ПП — правое предсердие; СИ — сердечный индекс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M) ± среднеквадратичного отклонения (σ) или медианы и квартилей (Q25-Q75).

Все пациенты соответствовали критериям включения в исследование по данным катетеризации правых камер сердца и характеризовались высокими значениями ЛСС, повышенным давлением в правом предсердии, сниженным сердечным индексом (табл. 2).

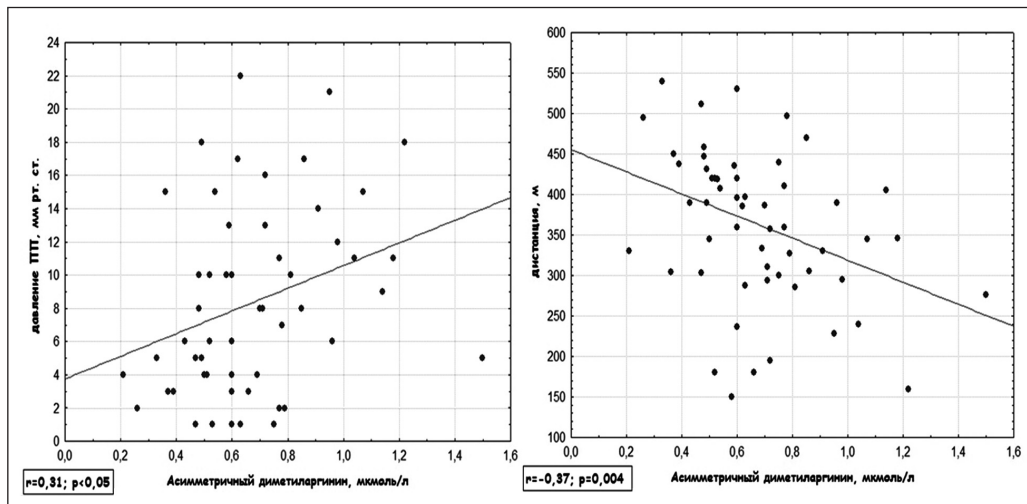
У пациентов с ЛГ выявлено повышение уровня АДМА в сыворотке крови (0,68 ± 0,25 мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой (0,35 ± 0,12 мкмоль/л, p < 0,05) (рис. 1). Не установлено различий в содержании АДМА в сыворотке крови у больных ЛГ в зависимости от этиологии заболевания и функционального класса. Такие факторы риска, как системная артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, которые могли бы способствовать повышению уровня АДМА, отмечены приблизительно у 30 % обследованных. Статистический анализ не выявил различий по

Рисунок 1. Уровень асимметричного диметиларгина в исследуемых группах



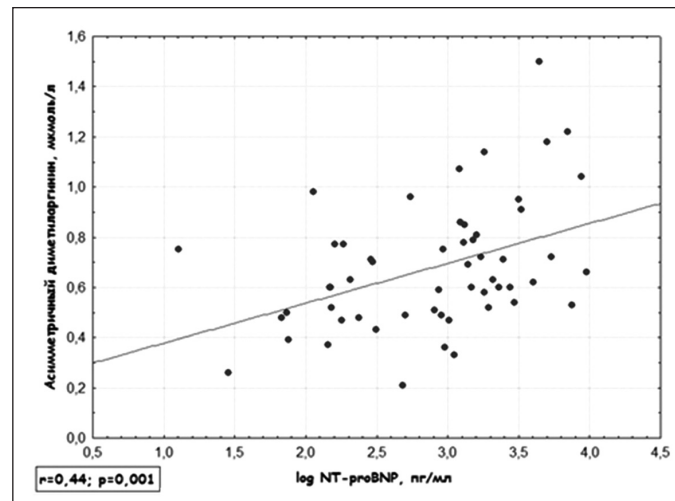
Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; АДМА — асимметричный диметиларгинин.

Рисунок 2. Взаимосвязи между уровнем асимметричного диметиларгина в сыворотке крови и давлением в правом предсердии, пройденной дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой



Примечание: ППП — правое предсердие.

Рисунок 3. Взаимосвязи между уровнем асимметричного диметиларгина и N-концевого натрийуретического пропептида в сыворотке крови больных легочной гипертензией



Примечание: NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид.

уровню АДМА у больных с факторами риска и без них. На момент включения в исследование 43 % больных получали ЛАГ-специфическую терапию. У пациентов, получающих специфическую терапию, отмечен более низкий уровень АДМА по сравнению с пациентами, обследованными на фоне конвенциональной терапии ($0,59 \pm 0,17$ против $0,75 \pm 0,28$ мкмоль/л; $p = 0,02$).

Повышение концентрации АДМА в сыворотке крови было ассоциировано с увеличением давления в правом предсердии ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и снижением ударного объема левого желудочка ($r = -0,34$; $p < 0,05$) по данным катетеризации правых камер сердца (рис. 2). Не установлено взаимосвязей между уровнем АДМА и величиной давления в легочной артерии, сердечным индексом и величиной ЛСС. Наряду с этим, выявлены обратные связи между уровнем АДМА и пройденной дистанцией в ТШХ ($r = -0,37$; $p = 0,004$) (рис. 2), а также пиковой мощностью физической нагрузки по данным эргоспирометрии ($r = -0,42$; $p = 0,02$). Вместе с тем не установлено взаимосвязи между уровнем АДМА и пиковым потреблением O_2 , а также показателями легочного газообмена по данным кардиопульмонального теста.

Не выявлено взаимосвязи между уровнем АДМА и размерами правых и левых камер сердца, а также параметрами, характеризующими систолическую функцию правого желудочка по данным эхокардиографии. Вместе с тем, по данным корреляционного анализа, установлена связь между уровнем АДМА и таким прогностическим биомаркером, как NT-proBNP ($r = 0,44$; $p = 0,001$) (рис. 3). У больных с площадью систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE) $< 1,6$ см уровень АДМА был выше: $0,74 \pm 0,28$ против $0,59 \pm 0,16$ мкмоль/л у больных с TAPSE $> 1,6$ см ($p < 0,05$).

По данным множественной регрессии основными предикторами повышения уровня АДМА были NT-proBNP и пиковая мощность физической нагрузки ($p = 0,0001$; $R = 0,32$; Adj R2 = 0,27). В таблице 3 приведены параметры, сохранявшие значимость после проведения пошаговой регрессии.

Обсуждение

По результатам настоящего исследования у больных ЛГ подтверждено повышение уровня АДМА в сыворотке крови, что согласуется с данными ранее опубликованных работ [16–19]. Не выявлено различий в содержании АДМА у больных с различной этиологией заболевания, что, вероятнее всего, обусловлено общностью патогенетических механизмов развития ЛГ.

Продукция оксида азота имеет большое значение в регуляции кровотока и поддержании нормальной структуры сосудистой стенки. Помимо вазодилатирующих свойств, оксид азота обладает антиагрегантным и антипролиферативным эффектом [24]. Показано, что снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы тесно связано с морфологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла малого круга кровообращения [25]. В 2004 году J.T. Kielstein с соавторами продемонстрировал повышение артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления, а также снижение концентрации циклического гуанозинмонофосфата и сердечного выброса у здоровых лиц на фоне внутривенной инфузии АДМА [26]. Помимо этого, в 2005 году теми же исследователями были опубликованы данные о повышении ЛСС после внутривенного введения АДМА здоровым добровольцам [17]. На примере больных ХТЭЛГ установлено, что увеличение ЛСС и давления в легочной артерии ассоциировано с повышением концентра-

Таблица 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ РЕГРЕССИИ, ПОЛУЧЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ ПРОЦЕДУРЫ ПОШАГОВОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЯ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА ($P = 0,0001$; $R = 0,32$; Adj R2 = 0,27)

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	p
NT-proBNP	0,00004	0,00001	0,003
Пиковая мощность ФН, %Д	-0,0054	0,0018	0,004
Среднее давление в ЛА	-0,0026	0,0015	0,08
Давление ПП	0,0055	0,0050	0,28
Дистанция ТШХ	-0,0003	0,00026	0,30
Константа	1,1		

Примечание: NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид; ФН — физическая нагрузка; ЛА — легочная артерия; ПП — правое предсердие; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой.

ции циркулирующего АДМА [16]. Таким образом, доказано, что посредством ингибирования NO-синтазы АДМА может способствовать развитию вазоконстрикторных реакций и ремоделированию сосудов малого круга кровообращения. В отличие от ранее опубликованных данных в настоящем исследовании не установлено связи между уровнем АДМА и давлением в легочной артерии, смешанной венозной сатурацией, легочно-сосудистым сопротивлением, что, вероятно, обусловлено неоднородностью выборки и недостаточным количеством обследованных пациентов.

В норме правый желудочек и легочные сосуды функционируют как единое целое. Тонкие стенки сосудов малого круга и эластичность правого желудочка обеспечивают нормальный кровоток как в покое, так и при выполнении физической нагрузки без повышения давления в малом круге кровообращения. Непрерывное повышение легочно-сосудистого сопротивления за счет ремоделирования сосудов малого круга кровообращения приводит как к развитию правожелудочковой недостаточности, так и к снижению сердечного выброса левого желудочка [27]. Известно, что состояние правого и левого желудочков определяет прогноз больных ЛГ [28]. На примере больных ХТЭЛГ и ИЛАГ показано, что повышенный уровень АДМА ассоциирован со снижением сердечного индекса [16, 17]. Аналогичные данные получены у здоровых лиц при внутривенном введении АДМА [17]. В настоящем исследовании установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем циркулирующего АДМА и ударным объемом левого желудочка. Кроме того, выявлена связь между концентрацией АДМА в сыворотке крови и таким прогностическим для больных ЛГ параметром, как давление в правом предсердии, свидетельствующим о развитии дисфункции правого желудочка. Таким образом, концентрация АДМА в сыворотке крови не только тесно взаимосвязана с основными патогенетическими механизмами развития ЛГ, но и косвенно отражает тяжесть гемодинамических нарушений в большом и малом кругах кровообращения.

К факторам неблагоприятного прогноза больных ЛГ относится и дистанция прохождения в ТШХ [21]. Пациенты с ЛГ характеризуются снижением физической работоспособности, в основе которой лежит нарушение вентиляторно-перфузионных отношений, а также дисфункция правого и левого желудочков (синдром малого выброса). Вышеперечисленные патофизиологические механизмы приводят к быстрому наступлению анаэробного порога у больных ЛГ и, соответственно, раннему возникновению усталости [29]. Подтверждением

данному факту служат выявленные в настоящем исследовании отрицательные связи между уровнем АДМА и пройденной дистанцией в ТШХ, а также пиковой мощностью физической нагрузки по данным эргоспирометрии.

В 2002 году М. Ohnishi с соавторами на модели хронической сердечной недостаточности у собак показали, что антагонисты рецепторов эндотелина-1 препятствуют повышению как концентрации АДМА, так и общего периферического сопротивления [30]. По результатам настоящего исследования, у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, выявлены более низкие значения концентрации АДМА в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность использования АДМА в качестве биомаркера для мониторинга состояния пациентов на фоне терапии.

Повышение уровня АДМА в периферической крови может быть связано с нарушением его катаболизма, продукции или экскреции. Катаболизм АДМА в организме определяется активностью ДДАГ. Выделяют две изоформы данного фермента: ДДАГ1 и ДДАГ2, каждая из которых кодируется отдельным геном. ДДАГ2 является основной формой ДДАГ в сосудах [31, 32]. Исследование на трансгенных мышцах показало, что увеличение экспрессии ДДАГ приводит к снижению концентрации АДМА, тем самым позитивно влияя на активность NO-синтазы [33]. Нарушение катаболизма АДМА и увеличение его концентрации за счет подавления активности эндотелиальной ДДАГ, преимущественно ее ДДАГ2 изоформы, выявлено в легочной ткани больных ИЛАГ и у крыс с монокроталин-индуцированной ЛГ [34].

Выводы

Таким образом, для больных ЛГ характерно повышение уровня АДМА, что можно рассматривать в качестве одного из патогенетических механизмов развития эндотелиальной дисфункции. Связь концентрации АДМА с уровнем натрийуретического пропептида, физической работоспособностью пациентов и с дисфункцией правого и левого желудочков говорит о перспективах использования данного показателя в качестве биомаркера тяжести и прогноза у больных ЛГ. Однако основным ограничением данного исследования, несомненно, следует признать небольшое количество обследованных и отсутствие парных исследований в ходе динамического наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D. et al. The role of asymmetric dimethylarginine (adma) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2010. — Vol. 6, № 2. — P. 82–90.
2. Böger R.H., Sullivan L.M., Schwedhelm E. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119, № 12. — P. 1592–1600.
3. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine. A novel marker? // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1813–1818.
4. Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции // *Артериальная гипертензия.* — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 119–127. / Zhloba A.A. Asymmetric dimethylarginine as a mediator and marker of endothelial dysfunction // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2007. — Vol. 13, № 2. — P. 119–127 [Russian].
5. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 503–512.
6. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 18. — P. 1842–1847.
7. Miyazaki H., Matsuo H., Cooke J.P. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99, № 9. — P. 1141–1146.
8. Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J. et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33, № 4. — P. 652–658.
9. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88, № 10. — P. 1201–1203.
10. Boger R.H., Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease // *Atheroscler. Suppl.* — 2003. — Vol. 4, № 4. — P. 23–28.
11. Stuhlinger M.C., Oka R.K., Graf E.E. et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 8. — P. 933–938.
12. Valkonen V.P., Paiva H., Salonen J.T. et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, № 9299. — P. 2127–2128.
13. Meinitzer A., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) // *Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 53, № 2. — P. 273–283.
14. Cooper C.J., Landzberg M.J., Anderson T.J. et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93, № 2. — P. 266–271.
15. Millatt L.J., Whitley G.S., Li D. et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 12. — P. 1493–1498.
16. Skoro-Sajer N., Mittermayer F., Panzenboeck A. et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2007. — Vol. 176, № 11. — P. 1154–1160.
17. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, № 7. — P. 1414–1418.
18. Dimitroulas T., Giannakoulas G., Sfetsios T. et al. Asymmetrical dimethylarginine in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47, № 11. — P. 1682–1685.
19. Gorenflo M., Zheng C., Werle E. et al. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 37, № 4. — P. 489–492.
20. Haider D.G., Bucek R.A., Reiter M. et al. The cardiovascular risk marker asymmetrical dimethylarginine is not affected by venous thromboembolism // *Transl. Res.* 2006. — Vol. 148, № 1. — P. 26–29.
21. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2493–2537.
22. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23, № 7. — P. 685–713.
23. Brooks D., Solway S., Gibbons W.J. Guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2002. — Vol. 166, № 1. — P. 111–117.
24. Moncada S., Palmer R.M., Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43, № 2. — P. 109–142.
25. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, № 4. — P. 214–221.
26. Kielstein J.T., Impraum B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 2. — P. 172–177.
27. Roberts J.D., Forfia P.R. Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography // *Pulm. Circ.* — 2011. — Vol. 1, № 2. — P. 160–181.
28. Stamm J.A., Risbano M.G., Mathier M.A. Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* — 2011. — Vol. 1, № 2. — P. 138–159.
29. Arena R., Guazzi M., Myers J. et al. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension // *Expert Rev. Respir. Med.* — 2011. — Vol. 5, № 2. — P. 281–293.
30. Ohnishi M., Wada A., Tsutamoto T. et al. Endothelin stimulates an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine, in experimental heart failure // *Clin. Sci. (Lond).* — 2002. — Vol. 103, Suppl. 48. — P. 241–244.
31. Leiper J.M., Santa Maria J., Chubb A. et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases // *Biochem. J.* — 1999. — Vol. 343, Pt. 1 — P. 209–214.
32. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М. и др. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 306–314. / Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagoudza M.M. et al. Asymmetric dimethylarginine and its role in etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2008. — Vol. 14, № 4. — P. 306–314 [Russian].
33. Dayoub H., Achan V., Adimoolam S. et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis. Genetic and physiological evidence // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 24. — P. 3042–3047.
34. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19, № 9. — P. 1175–1177.