

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.7.1

Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска?

Е. П. Колесова¹, А. Л. Маслянский¹, О. П. Ротарь¹,
И. Н. Григорьева¹, И. Н. Пенин², А. О. Конради¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–56.
E-mail: kolesova@almazovcentre.com

Статья поступила в редакцию
04.09.19 и принята к печати 01.11.19.

Резюме

Актуальность. Повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ревматологической патологией вызывает большой научный интерес в современном кардиологическом и ревматологическом сообществе. Последние десятилетия ученые проводят различные исследования для определения причин, механизмов и закономерностей данного явления. В частности, оценивается влияние как классических факторов сердечно-сосудистого риска, так и неклассических, таких, как системное воспаление и его медиаторы, болезнь-специфические факторы (прием специфической терапии), на раннее начало и агрессивное течение атеросклеротического процесса, приводящего к фатальным последствиям у больных различными ревматологическими заболеваниями. **Цель исследования** — определить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных различной ревматологической патологией, а также сравнить полученные данные с показателями АДМА в группе бессимптомного атеросклероза и группе здоровых лиц. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 3 группы пациентов. Первая группа — больные различными ревматическими заболеваниями (РЗ): ревматоидным артритом, системной склеродермией, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена. Вторую группу составили пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющие признаки атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 см и/или наличие атеросклеротических бляшек). Данные пациенты не переносили в анамнезе острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, а также не имели клинических признаков ишемической болезни сердца. Третью группу составили здоровые доноры крови. **Результаты.** По результатам нашего исследования выявлено, что уровень АДМА в группе РЗ значительно превышал таковой в группах контроля и сравнения, а также был взаимосвязан с основными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. **Заключение.** С учетом выявленного повышения уровня АДМА в группе больных РЗ по отношению к группе бессимптомного атеросклероза, а также того факта, что после проведения анализа, исключающего влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и нарушения функции почек, повышение уровня АДМА у больных РЗ сохраняется, можно предположить, что, возможно, на уровень АДМА влияет иммунопатологический

процесс, и данный феномен может рассматриваться как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска у больных ревматологической патологией. Последнее предположение требует проведения дополнительных научных исследований.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, бессимптомный атеросклероз, ревматологические заболевания, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка, болезнь Шегрена

Для цитирования: Колесова Е. П., Маслянский А. Л., Ротарь О. П., Григорьева И. Н., Пенин И. Н., Конради А. О. Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска? Артериальная гипертензия. 2019;25(5):510–519. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-510-519

Asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatological diseases: a non-classical cardiovascular risk factor?

E. P. Kolesova¹, A. L. Maslyansky¹, O. P. Rotar¹,
I. N. Grigorieva¹, I. N. Penin², A. O. Konradi¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702–37–56.
E-mail: kolesova@almazovcentre.com

Received 4 September 2019;
accepted 1 November 2019.

Abstract

Background. An increase in cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatological pathology is of great scientific interest in the modern cardiological and rheumatological community. **Objective.** The aim of the study was to determine the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with various rheumatological pathologies, as well as to compare the data with ADMA levels in subjects with asymptomatic atherosclerosis and the group of healthy individuals. **Design and methods.** The study involved 3 groups of patients. The first group included patients with various rheumatic diseases (RH): rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjogren's disease. The second group consisted of patients with cardiovascular risk factors and atherosclerosis (confirmed by the thickening of the intima-media complex more than 0,9 cm and/or the presence of atherosclerotic plaques). These patients had neither history of acute myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, nor clinical signs of coronary heart disease. The third group consisted of healthy blood donors. **Results.** Our study showed that ADMA level was significantly higher in the RE group than in the control and comparison groups, and was also interrelated with the main traditional cardiovascular risk factors.

Key words: asymmetric dimethylarginine, asymptomatic atherosclerosis, rheumatological diseases, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjogren's disease

For citation: Kolesova EP, Maslyansky AL, Rotar OP, Grigorieva IN, Penin IN, Konradi AO. Asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatological diseases: a non-classical cardiovascular risk factor? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):510–519. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-510-519

Введение

В наши дни известно о том, что повышение смертности среди больных различными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) в большей степени обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями, а не органическими поражениями в структуре РЗ. По данным современных исследований стало очевидным, что ведущей причиной сердечно-сосудистых событий у пациентов с РЗ является более агрессивное, в сравнении с популяцией, течение атеросклеротического процесса [1–6]. Механизмы неблагоприятного течения атеросклероза в данной когорте окончательно не изучены. Было показано, что у больных РЗ имеются особенности профиля традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но данные различия не могут полностью объяснить повышение сердечно-сосудистой заболеваемости у больных РЗ [7]. В связи с этим проводилось изучение роли широкого спектра маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных РЗ как потенциальных дополнительных биомаркеров повышения сердечно-сосудистого риска [8].

Среди таких маркеров в настоящее время наибольший интерес представляет асимметричный диметиларгинин (АДМА), который, с одной стороны, является маркером дисфункции эндотелия, с другой — одним из непосредственных участников патогенеза атеросклеротического процесса, за счет способности ингибировать NO-синтазу, прооксидантной, провоспалительной и профиброгенной активностей [9]. Ранее была продемонстрирована взаимосвязь между повышением уровня АДМА в сыворотке крови, нарушением вазорелаксационной способности эндотелия и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего возрастом и курением — у пациентов с атеросклерозом [9].

Известен ряд работ, в которых было продемонстрировано участие АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. В частности, в исследованиях нескольких авторов у больных ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД) были выявлены высокие уровни АДМА при отсутствии традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [10–14].

Другие ученые обнаружили связь между повышением содержания АДМА и развитием субклинического поражения сосудистой стенки у пациентов РЗ, что также может указывать на участие АДМА в развитии раннего атеросклероза среди данной группы больных. Значимые взаимосвязи были про-

демонстрированы между уровнями АДМА и толщиной интима-медиа сонных артерий, а также между АДМА и резервом коронарного кровотока у больных РА и псориатическим артритом [15–17].

Наряду с этим имеются единичные данные относительно уровней биомаркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия, и прежде всего — АДМА, у больных болезнью Шегрена (БШ). В единичное исследование, выполненное в 2014 году, вошло лишь 22 пациента с БШ, не имевших признаков ИБС. Авторам удалось продемонстрировать, что повышение уровня АДМА было ассоциировано с более значимым нарушением вазорелаксационной способности эндотелия и субклиническим атеросклерозом, даже в случае нормального показателя резерва коронарного кровотока [18].

Цель исследования — оценить уровень АДМА в различных группах РЗ в сравнении с группой бессимптомного атеросклероза.

Материалы и методы

Основную группу составили лица с различными аутоиммунными РЗ, проходившие стационарное лечение в отделении ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2011–2013 годах. В группу РЗ вошли больные ревматоидным артритом (РА), ССД, СКВ, БШ. Ревматологический диагноз устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями: ССД — ARA/ACR 1980 года, СКВ — ACR 1997 года, РА — ACR 2010 года, БШ — согласительные Американско-Европейские классификационные критерии 2002 года.

Оценку активности и степени тяжести РЗ, в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных и зарубежных ревматологических ассоциаций, проводили с использованием композитных индексов, количественно оценивающих активность заболевания, степень и характер вовлечения внутренних органов, выраженность функциональных нарушений.

Группа сравнения состояла из 50 пациентов, имеющих 3 и более факторов сердечно-сосудистого риска (курение, гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), с признаками атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий $> 0,9$ см и/или наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвуковой доплерографии).

Группой контроля служили 10 здоровых лиц, имеющих не более 2 факторов сердечно-сосудистого риска.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4
Количество обследованных пациентов	67	49	51	41
Длительность заболевания, годы, Me (IQR25–75)	5,0 (3,0–9,0)	6,5 (3,0–12,5)	5,3 (3,0–12,0)	7,0 (6,0–13,0)
Индекс Валентини (активность ССД), баллы, Me (IQR25–75)	3,5 (2,5–4,5)			
Индекс DAS28 (активность РА), баллы, Me (IQR25–75)		4,9 (4,1–5,6)		
Индекс Sledai (активность СКВ), баллы, Me (IQR25–75)			4,0 (2,0–8,0)	
Индекс ESSPRI (активность БШ), суммарный, баллы, Me (IQR25–75)				5,3 (3,9–7,0)

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка, БШ — болезнь Шегрена; результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me (IQR25–75).

Критериями исключения служили указания на инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, клинические проявления ИБС, атеросклеротическое поражение периферических артерий нижних конечностей, острая инфекционная патология, сахарный диабет, тяжелая сердечная, печеночная, почечная недостаточность, а также беременность. Все больные из групп сравнения и контроля были дополнительно обследованы для исключения воспалительной и/или ревматологической патологии. Обследование включало определение уровня С-реактивного белка (СРБ). При выявлении уровня СРБ выше 10 мг/л пациенты из исследования исключались.

Частота использования гипوليлипидемической терапии (статины) значимо не различалась среди пациентов с РЗ (35 %) и лиц группы сравнения (40 %). Также между этими группами не было выявлено значимых различий в частоте использования антигипертензивных препаратов. Исключение составили больные ССД, которые, в соответствии с существующими рекомендациями, в 100 % случаев получали антагонисты кальция дигидропиридинового ряда для воздействия на синдром Рейно.

Пациенты, вошедшие в основную группу, получали также патогенетическую иммуносупрессивную и противовоспалительную терапию, объем которой был продиктован нозологической формой и тяжестью заболевания. Лица группы контроля на момент исследования не получали фармакотерапию.

Для расчета суммарного сердечно-сосудистого риска была использована Фрамингемская шкала, в которой учитывали немодифицируемые (пол и возраст) и модифицируемые (курение, уровень систолического артериального давления и общий

холестерин) факторы риска, в результате были выделены следующие категории: низкий риск (< 10 %), средний (10–20 %), высокий (> 20 %), очень высокий (> 40 %).

Клиническая характеристика группы больных РЗ приведена в таблице 1.

В группах больных диффузными заболеваниями соединительной ткани и РА преобладали пациенты с длительным анамнезом РЗ, которые характеризовались умеренной активностью иммуновоспалительного процесса.

Лабораторные методы исследования

Уровни креатинина, глюкозы, общего холестерина и СРБ определялись с использованием автоматического анализатора Abbot Architect 8000 (США).

АДМА определяли, используя коммерческую тест-систему Immunodiagnostik (Германия).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Prism 6.0 (GraphPad Software, США). Применяли методы непараметрической статистики. Для оценки взаимосвязей между показателями проводился корреляционный и множественный регрессионный анализ. Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска отражена в таблице 2.

Наибольшее количество пациентов с избыточной массой тела, гипергликемией натощак, повышенным сердечно-сосудистым риском, оцененным с помощью Фрамингемской шкалы, были выявлены в группе сравнения. Больные диффузными заболеваниями соединительной ткани (ССД, БШ, в мень-

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4	Группа сравнения 5	Группа контроля 6	p
Количество пациентов	67	49	51	41	63	10	< 0,01 6 vs 1,2,3,4,5 4–5,6
Возраст, годы*	53,0 (42,0–60,0)	55,0 (48,0–59,0)	36,0 (27,0–45,0)	60,0 (48,0–67,0)	51,0 (44,0–56,0)	44,0 (27,5–49,5)	< 0,01 3 vs 1,2,4,5 4–5,6
Соотношение мужчин/жен- щин	3/64	7/42	3/48	0/41	16/35	5/5	< 0,05 5 vs 1,2,3,4
ИМТ, кг/м ² *	24,0 (21,1–27,5)	25,4 (23,1–28,3)	23,6 (20,9–26,6)	23,9 (22,2–28,1)	28,9 (26–32,5)	26,3 (25,8–27,1)	< 0,001 5 vs 1, 2, 3, 4
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	11 (16,4)	8 (16,3)	7 (13,7)	5 (12,1)	24 (38,09)	0	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4
Количество куривших, n (%)	14 (21)	13 (27)	10 (20)	3 (7)	13 (21)	4 (40)	нз
Количество пациентов с АГ, n (%)	33 (49)	21 (43)	19 (37)	29 (70)	32 (51)	0 (0)	< 0,05 6 vs 4,5,2,1
ОХ, ммоль/л*	5,4 (4,3–6,3)	5,14 (4,6–5,9)	5,11 (4,4–6,01)	5,6 (5,07–6,4)	5,9 (4,9–6,6)	4,74 (4,37–4,83)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3
Количество с ОХ > 4,9 ммоль/л, n (%)	41 (61,1)	24 (48,9)	26 (50,9)	21 (51,2)	36 (57,14)	1 (10)	< 0,05 1,5 vs 1,2,3,4
Глюкоза, ммоль/л*	4,8 (4,4–5,2)	4,8 (4,5–5,1)	4,6 (4,4–4,8)	5,2 (4,6–5,5)	5,4 (5,0–5,7)	4,2 (4,0–4,3)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3
Глюкоза > 5,6 ммоль/л, n (%)	8 (11,9)	4 (8,2)	3 (5,8)	7 (17,1)	19 (30,1)	1 (10)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4
СКФ, мл/мин*	90,4 (75,6–106,8)	103,6 (90,9–108,5)	97,7 (89,6–107,9)	76,4 (68,0–88,5)	102,8 (96,9–115,4)	101,2 (95,8–110,2)	< 0,01 4 vs 1, 2, 3, 5, 6
СКФ < 60 мл/мин, n (%)	5 (7,5)	2 (4,1)	2 (3,9)	5 (12,1)	0	0	< 0,05 4 vs 1, 2, 3, 5
Количество пациентов с вы- соким кардиоваскулярным риском, n (%)	46 (68,6)	38 (77,5)	25 (49,01)	29 (70,7)	63 (100)	0	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; БШ — болезнь Шегрена; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; нз — различия незначимы; * — результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me (IQR25–75).

шей степени СКВ) характеризовались снижением фильтрационной способности почек, что объяснялось патогенетическими особенностями заболевания. Гиперхолестеринемия была равнозначно выражена в группах ССД и группе сравнения. Необходимо отметить, что когорты пациентов были не вполне сопоставимыми по демографическим характеристикам (возраст, пол), что связано с патогенетическими особенностями данных заболеваний, и данный факт учитывался при проведении расчетов (выполнялась стандартизация по полу и возрасту).

При оценке сывороточных уровней АДМА были выявлены различия между группами, результаты представлены на рисунке 1, а также в таблице 3.

Уровень АДМА у пациентов, страдавших РЗ, значимо превышал таковой в группах контроля и сравнения. С другой стороны, уровень АДМА был взаимосвязан с основными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, прежде всего с возрастом ($r = 0,24$, $p = 0,00009$), а также со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,22$, $p = 0,0006$).

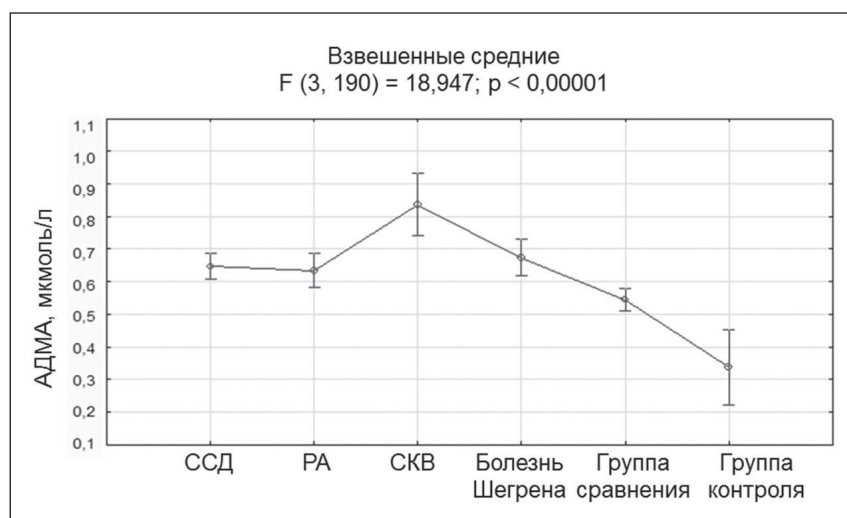
Сформированные нами группы пациентов различались по спектру основных традиционных факторов риска (ТФР), что могло лежать в основе выявленных нами различий. Для того чтобы нивелировать влияние вышеупомянутых различий, была построена общая линейная модель, в которой в качестве зависимой переменной было использовано значение АДМА, в качестве предикторов — диагноз, СКФ и 10-летний (Фрамингемский) индекс риска развития сердечно-сосудистых событий, который позволил интегрально оценить влияние важнейших ТФР.

Полученная модель характеризовалась следующими значениями: множественного $R = 0,58$, множественного $R^2 = 0,34$, скорректированного $R^2 = 0,32$, SS модели 3,713732, df-7, MS модели 0,530533, SS остатков 7,266116, df 228, MS остатков 0,031869, $F(16,64735)$, $p = 0,00$. По данным проведенного анализа, независимыми предикторами уровня АДМА оказались лишь диагноз и Фрамингемский индекс, тогда как влияние показателя клубочковой фильтрации становилось незначимым. Различия в уровнях АДМА между исследуемыми когортами больных оставались высокозначимыми после коррекции по значениям Фрамингемского индекса и СКФ (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с БШ, СКВ, ССД и РА нами выявлено значимое повышение содержания АДМА в сыворотке крови, что не может быть объяснено только с позиции влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Эти данные согласуются с результатами исследований, ранее установивших факт повышения АДМА у больных СКВ, ССД и РА [16, 19–21]. Хотя спектр поражения сердечно-сосудистой системы, и в первую очередь эндотелиальной дисфункции у больных БШ, изучен хуже в сравнении с другими заболеваниями из группы диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), полученные нами данные подтверждают факт повышения АДМА и у данной категории ревматологических пациентов. Повышение сывороточного уровня АДМА ранее было отмечено как в эксперименте на животных моделях воспалительных заболеваний, так и в клинической практике у пациентов с широким спектром аутоиммунной патологии.

Рисунок 1. Уровни асимметричного диметиларгинина в исследуемых группах



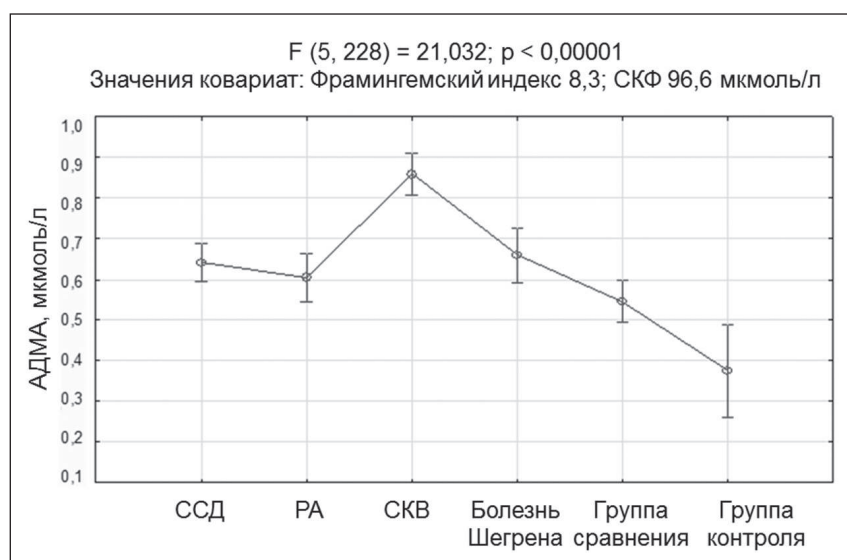
Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; АДМА — асимметричный диметиларгинин. Вертикальные линии обозначают 95-процентные доверительные интервалы.

УРОВНИ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4	Группа сравнения 5	Группа контроля 6	p
АДМА, ммоль/л*	0,66 (0,54–0,76)	0,63 (0,52–0,55– 0,73)	0,77 (0,64–0,97)	0,71 (0,57–0,76)	0,54 (0,48–0,60)	0,42 (0,13–0,47)	< 0,01 5 vs 1,2,3,4 < 0,05 6 vs 1, 2, 3, 4
Количество пациентов с АДМА > 0,64 ммоль/л, n (%)	34 (50)	24 (49)	37 (73)	26 (63)	9 (14)	0 (0)	< 0,01 5 vs 1,2,3,4 < 0,05 6 vs 1,2,3,4

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; БШ — болезнь Шегрена; АДМА — асимметричный диметиларгинин.

Рисунок 2. Уровни асимметричного диметиларгинина в исследуемых группах, скорректированные по значениям Фрамингемского индекса и скорости клубочковой фильтрации



Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АДМА — асимметричный диметиларгинин. Вертикальные линии обозначают 95-процентные доверительные интервалы.

гии [22]. Однако точные механизмы, связывающие воспаление и повышение АДМА у пациентов РЗ, остаются невыясненными.

АДМА является естественным метаболитом, аминокислотой, которая образуется внутриклеточно из фрагментов аргининсодержащих белков в ходе трансаметилирования, под влиянием фермента — аргининметилтрансферазы. Будучи низкомолекулярным соединением, АДМА элиминируется с помощью клубочковой фильтрации. В связи с этим при нарушении почечной функции, например, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе, наблюдается по-

вышение уровней АДМА. Однако основным путем элиминации АДМА является ферментативная деградация, катализируемая диметиларгинин-диметиламиногидролазой [23], и, менее значимо, аланин-глиоксилатаминотрансферазой 2 [24, 25]. Нами также была установлена обратная корреляция между уровнем АДМА и СКФ. Однако взаимосвязь АДМА и почечной функции утрачивалась при проведении многомерного анализа. Учитывая, что в данном исследовании не участвовали больные РЗ с тяжелым поражением почечной функции, можно предполагать, что в подобной ситуации более важная роль также принадлежала механизмам ферментативной инактивации АДМА.

До настоящего времени остается недостаточно исследованной возможность влияния фармакотерапии, применяемой в лечении больных РЗ, на уровни АДМА. Не вызывает сомнений возможность повышения уровней АДМА под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов, прежде всего блокаторов циклооксигеназы 2-го типа, и ингибиторов протонной помпы. В исследуемых группах, в случае приема пациентами данных препаратов, их прием прекращался не менее чем за 5 периодов полувыведения до момента забора крови для исследования АДМА. В отношении влияния глюкокортикоидов в 2017 году были получены данные о снижении содержания АДМА у больных РА на фоне стероидной терапии [26]. Таким образом, значимое повышение уровней АДМА у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани не может объясняться проводимой этим пациентам фармакотерапией.

В настоящее время получены многочисленные данные о том, что АДМА является неклассическим медиатором воспаления, обладающим высокой эндотелиотоксичностью. В частности, одним из механизмов повреждающего влияния АДМА на эндотелий и сосудистую стенку является повышение экспрессии адгезионных молекул, адгезии лейкоцитов и индукция провоспалительных цитокинов [27, 28]. Большая роль отводится также АДМА-опосредованному конкурентному ингибированию активности NO-синтазы, способности индуцировать процессы окисления липопротеинов низкой плотности, усилению процессов фиброобразования меди.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция и ускоренный атерогенез являются универсальными явлениями для больных воспалительными ревматическими заболеваниями, есть основания предполагать, что повышение уровня АДМА можно интерпретировать в качестве одного из неклассических, болезнь-ассоциированных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, присущих данной группе больных.

Выводы

1. У больных диффузными заболеваниями соединительной ткани (ССК, СКВ, БШ) и РА выявлено повышение сывороточного содержания асимметричного диметиларгинина, как в сравнении с группой бессимптомного атеросклероза, так и со здоровыми людьми.

2. Повышение уровней асимметричного диметиларгинина у пациентов с РЗ ассоциировано со снижением функции почек, а также со старшим возрастом.

3. После исключения влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и нарушения функции почек у больных РЗ сохраняется повышение уровней асимметричного диметиларгинина по отношению к лицам групп сравнения и контроля, что может свидетельствовать о влиянии патогенетических механизмов самого иммуновоспалительного процесса на обмен асимметричного диметиларгинина.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда поддержки проведения исследований лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технического развития Российской Федерации № 17-75-30052. / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation for conducting the research projects by the high-level research laboratories within the implementation of the research-technical developmental program of the Russian Federation № 17-75-30052.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Вдовченко Л. В., Марасаев В. В. Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2001; № 3:22. [Vdovchenko LV, Marasaev VV. Analysis of the causes of death in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-practicheskaya rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2001; № 3:22. In Russian].
2. Van Doornum S, McColl G, Wick IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum. 2002;46(4):862–873.
3. Якушева В. А., Мазуров В. И. Влияние системных проявлений ревматоидного артрита и его продолжительности на течение ишемической болезни сердца. Научно-практическая ревматология. 2003; 2:117. [Yakusheva VA, Mazurov VI. The effect of systemic manifestations of rheumatoid arthritis and its duration on the course of coronary heart disease. Nauchno-Practicheskaya Rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2003; 2:117. In Russian].
4. Del Rincon I, Williams K, Stern M, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthr Rheum. 2001;44(12):2737–2745.
5. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):984–991.
6. Дряженкова И. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях. Кардиология. 2005; 45:98–104. [Dryazhenkova IV. Defeat of the cardiovascular system in rheumatic diseases. Kardiologiya. 2005;45:98–104. In Russian].

7. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Писарев В. В., Мах Е. С., Насонов Е. Л. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, Mach ES, Nasonov EL. Risk factors for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. Nauchno-Practicheskaya Rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2009;3:4–11. In Russian].
8. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишский Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bezkishky EN, Shevchuk IA, Vasilyeva EYu et al. Evaluation of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):168–180. In Russian].
9. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1557–1564.
10. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):9–21. [Maslyansky AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trishina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of production of cytokines and chemokines in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis. Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation. 2014;13(3):9–21. In Russian].
11. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2009;48(7):834–839.
12. Sandoo A, Dimitroulas T, Veldhuijzen van Zanten J, Smith JP, Metsios GS, Nightingale P et al. Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular or macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):388–396.
13. Atzeni F, Sarzi-Putini P, Sitia S, Tomasoni L, Gianturco L, Battellino M et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: New measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2011;38(8):1661–1664.
14. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. Joint Bone Spine. 2011;78(2):184–187.
15. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Glusko P, Rakowski T, Dubiel JS et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. Metabolism. 2009;58(3):316–318.
16. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: A case-control study of early rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2009;48(7):834–839.
17. Atzeni F, Sarzi-Putini P, Sitia S, Tomasoni L, Gianturco L, Battellino M et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2011;38(8):1661–1664.
18. Atzeni F, Sarzi-Putini P, Signorello MC, Gianturco L, Stella D, Boccassini L et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):361–368.
19. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. Joint Bone Spine. 2011;78(2):184–187.
20. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Козленок А. В., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И. и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. Российский кардиологический журнал 2015; 5(121):93–100. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Kozlenok AV, Vasilyeva EYu, Mazurov VI et al. Subclinical damage to the cardiovascular system in patients with rheumatological diseases. Russian Journal of Cardiology 2015;5(121):93–100. In Russian].
21. Sari I, Kebapci L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yildiz Y, Taylan A et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. Intern Med. 2009;48(16):1363–1368.
22. Chen XM, Hu CP, Li YJ, Jiang JL. Cardiovascular risk in autoimmune disorders. Eur J Pharmacol. 2012;696(1–3):5–11.
23. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. Biochem J. 1999;(343 Pt 1):209–214.
24. Rodionov A, Amelung W, Peinemann N, Haumaier L, Zhang X, Kleber M et al. Black carbon in grassland ecosystems of the world. Global Biogeochem. 2010;24: GB3013. doi:10.1029/2009GB003669
25. Martens-Lobenhoffer J, Rodionov RN, Drust A, Bode-Böger SM. Detection and quantification of α -keto- δ -N(G),N (G)-dimethylguanidino)valeric acid: a metabolite of asymmetric dimethylarginine. Anal Biochem. 2011;419(2):234–240. doi:10.1016/j.ab.2011.08.044
26. Radhakutty A, Mangelsdorf BL, Drake SM, Rowland A, Smith MD, Mangoni AA et al. Opposing effects of rheumatoid arthritis and low dose prednisolone on arginine metabolomics. Atherosclerosis. 2017;266:190–195.
27. Siervo M, Corander M, Stranges S, Bluck L. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(1):1–10. doi:10.1016/j.numecd.2010.10.003. Epub 2010 Dec 14. Review.
28. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. Eur Heart J. 2009;30(9):1142–1150. doi:10.1093/eurheartj/ehp061

Информация об авторах

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маслянский Алексей Леонидович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Григорьева Ирина Николаевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пенин Илья Николаевич — врач-ревматолог ревматологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey L. Maslyansky, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Irina N. Grigorieva, MD, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre;

Ilya N. Penin, MD, Rheumatologist, Rheumatology Department, Leningrad Regional Clinical Hospital;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre.