

Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

В.И. Подзолков, Т.А. Сафронова, Д.У. Наткина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Проведение сравнительного анализа уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA) в двух группах пациентов с диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). В I группу вошли пациенты с неконтролируемой АГ (НАГ), во II – пациенты с контролируемой АГ (КАГ).

Материалы и методы. В исследование включено 109 пациентов: I группа – 73 пациента с НАГ, II группа – 36 пациентов с КАГ. Группы были сопоставимы. Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе определение концентрации ADMA в плазме крови.

Результаты. Концентрация ADMA у больных с НАГ была значимо выше, чем в группе с КАГ. При межгрупповом анализе у пациентов с НАГ отмечена выраженная положительная корреляционная связь концентрации ADMA с уровнем креатинина ($r=0,615$, $p<0,05$), а также выявлена достоверная отрицательная связь уровня ADMA с фильтрационной функцией почек, оцененной с помощью скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $r=-0,444$, $p<0,05$). По мере нарастания уровня ADMA в крови выявлялось статистически значимое снижение СКФ ($p<0,05$). Также в группе пациентов с НАГ выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией ADMA и прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий (БЦА; $r=0,5$, $p<0,05$).

Заключение. Выявлено достоверное повышение уровня ADMA у пациентов обеих групп по сравнению с физиологической нормой ($p<0,05$), причем оно было значимо выше у пациентов с НАГ по сравнению с таковыми во II группе, что свидетельствует о том, что НАГ усиливает выраженность эндотелиальной дисфункции. Установление достоверной корреляционной зависимости уровня ADMA у больных с НАГ с показателями поражения функции почек, прогрессированием стеноза БЦА свидетельствует о потенциальной возможности использования этого вещества в качестве маркера поражения органов-мишеней и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, асимметричный диметиларгинин, социально значимые заболевания.

Для цитирования: Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344

Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension

V.I. Podzolkov, T.A. Safronova, D.U. Natkina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in two groups of patients with a diagnosis of essential arterial hypertension (AH). Group I – patients with uncontrolled hypertension (UCAH) and group II – patients with controlled course of hypertension (CAH).

Materials and methods. The study included 109 patients: group I – 73 patients with UCAH, group II – 36 patients with CAH. Groups were comparable. Clinical, laboratory and instrumental examination was performed, including determination of ADMA concentration in blood plasma.

Results. The concentration of ADMA in patients with UCAH was significantly higher than in the group with CAH. In patients with UCAH, a pronounced positive correlation was found between the concentration of ADMA and creatinine level ($r=0.615$, $p<0.05$), and a significant negative correlation was identified between the levels of ADMA and the filtration function of the kidneys, estimated using GFR ($r=-0.444$, $p<0.05$). As the level of ADMA in the blood increased, a statistically significant decrease in GFR was detected ($p<0.05$). Also in the group of patients with UCAH, a significant positive correlation of the average strength was found between the concentration of ADMA and progression of stenosis of brachiocephalic arteries (BCA; $r=0.5$, $p<0.05$).

Conclusion. A significant increase in ADMA level was revealed in patients of both groups compared to the physiological norm ($p<0.05$), and it was significantly higher in patients with UCAH compared to those in group II, which indicates that UCAH enhances the severity of endothelial dysfunction. Establishing a reliable correlation between the level of ADMA in patients with UCAH with indicators of renal function damage, progression of BCA stenosis indicates the potential use of this substance as a marker of target organ damage and prognosis of the course of the disease.

Keywords: arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, endothelial dysfunction, asymmetric dimethylarginine, socially significant diseases.

For citation: Podzolkov V.I., Safronova T.A., Natkina D.U. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
ДАД – диастолическое АД
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – контролируемое течение АГ
НАГ – неконтролируемое течение АГ
САД – систолическое АД

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа
УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭхоКГ – эхокардиография
ADMA – асимметричный диметиларгинин

NO – оксид азота
SDMA – симметричный диметиларгинин

Результаты исследований последних десятилетий подтверждают важнейшую роль эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза, при этом установлен существенный вклад эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, участие в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. Общеизвестно, что эндотелий поддерживает баланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, вырабатывает факторы воспаления и пролиферации сосудов, участвует в ремоделировании сосудов и в тромбообразовании [2, 3]. Важнейшим критерием оценки функционального состояния эндотелия является эндотелийзависимая вазодилатация, регулируемая оксидом азота (NO). При этом снижение уровня NO, проявляющееся в виде нарушений вазодилатации, считается основным патогенетическим фактором развития ЭД и выступает в качестве одного из ранних предикторов гемодинамических нарушений, наблюдаемых при АГ [3–5].

В настоящее время наличие признаков ЭД рассматривается в качестве раннего маркера ССЗ, предшествующего выявлению ультразвуковых и ангиографических признаков заболеваний [4, 5]. Одним из маркеров ЭД при АГ ряд исследователей рассматривают такое вещество, как асимметричный диметиларгинин (ADMA) [6–8]. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии прямой статистически значимой связи между концентрацией ADMA и частотой различных проявлений ССЗ [8]. Следует отметить, что до настоящего времени не выявлены прямые взаимосвязи между концентрацией ADMA и клиническими эффектами, наблюдавшимися при лечении АГ. Несмотря на то, что в эпидемиологических исследованиях выявлена прямая зависимость между уровнем этого вещества и риском развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ, ряд исследователей считают, что наличие такого рода зависимости не является доказательством этиологической роли ADMA в развитии этой группы заболеваний. Есть мнение, что повышение концентрации ADMA может представлять собой следствие, но не причину развития ССЗ [9, 10].

В связи с вышеизложенным необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи между проявлениями АГ, частотой и риском развития ее осложнений и плазматической концентрацией ADMA.

Цель нашего исследования заключалась в проведении сравнительного анализа уровня ADMA в двух группах пациентов с диагнозом эссенциальной АГ. Первая группа – пациенты с неконтролируемым течением АГ (НАГ), II группа – пациенты с контролируемым течением АГ (КАГ). Мы изучили взаимосвязь уровня ADMA с лабораторными и инструментальными данными в обеих группах, а также провели корреляционный анализ риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в ближайшие 10 лет по шкале SCORE с уровнем АДМА у пациентов с АГ.

Материалы и методы

В исследование включено 109 пациентов: I группа – 73 пациента, II группа – 36 пациентов. Анализ распределения пациентов по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ), распространенности курения показал отсутствие различий в двух группах. Медиана возраста пациентов в группе неконтролируемой АГ составила 61,0 [53,0–67,0] год, в группе контролируемой АГ – 59,0 [52,0–64,0] лет. При оценке когнитивных функций пациентов, выполненной с помощью Монреальской шкалы, статистически значимых межгрупповых различий также не обнаружено (табл. 1).

Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии, фибрилляция предсердий, сахарный диабет любого типа и течения, хроническая болезнь почек С3б–С5 стадии по классификации KDIGO с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, менее 45 мл/мин/1,73 м², стеноз брахиоцефальных артерий по данным ультразвуковой доплерографии более 50%, системные заболевания соединительной ткани, а также наличие тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваний. Проведено обследование, в ходе которого использованы клинические (анкетирование пациентов: сбор жалоб, анамнез курения, длительность АГ), лабораторные (исследование липидного профиля, общеклинические исследования, в том числе определение концентрации ADMA в плазме крови) и инструментальные методы исследования [суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА)].

Критерии включения пациентов во II группу: постоянное использование правильно подобранной терапии АГ с достижением целевых значений уровня артериального давления (АД; в соответствии с международными стандартами), 24-часовой мониторинг АД с гипертоническим индексом систолического и диастолического АД в референсных значениях, а также отсутствие гипертонических кризов в течение последнего года. Согласно европейским рекомендациям лечения АГ 100% пациентов получали терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или, при их непереносимости, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в средних и максимальных терапевтических дозах, 68% – селективные бета-адреноблокаторы, 18% – тиазидные диуретики, 7% – блокаторы кальциевых каналов нифедипинового ряда, менее чем в 5% терапия дополнялась приемом агонистов имидазолиновых рецепторов. Для оценки риска ССО по шкале SCORE использовался калькулятор (<https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/kalkulyator-score.html>). Полученные результаты интерпретировались следующим образом: низкий риск <1%, умеренный риск 1–5%, высокий риск 5–10% и очень высокий риск >10%.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Сафронова Татьяна Аркадьевна – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8348-4770

Контактная информация:

Наткина Динара Умарбековна – соискатель ученой степени к.м.н. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ПМГМУ им. И.М. Сеченова, тел.: +7(926)721-01-22; e-mail: dm05_89@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0105-2120

программ STATISTICA 10 (США). Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для описания данных при распределении, отличном от нормального, использовалась медиана (М) с указанием межквартильного интервала. Для выявления различий между анализируемыми группами применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни U-test. На заключительном этапе исследования проводили поиск взаимосвязей показателей лабораторно-инструментальных исследований больных АГ с уровнем ADMA (отдельно в группах пациентов с КАГ и НАГ), для этого использовали корреляционный анализ, в ходе которого рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена.

Результаты

Сравнение не выявило значимых межгрупповых различий уровней показателей липидного профиля, уровней глюкозы, креатинина и СКФ (табл. 2).

Однако установлено, что концентрация ADMA у больных с НАГ была значимо выше, чем у больных II группы, что может свидетельствовать, что неконтролируемое течение АГ усиливает выраженность ЭД (рис. 1).

Сравнение не выявило значимых межгрупповых различий уровней 10-летнего риска ССО по шкале SCORE. При анализе взаимосвязи уровня ADMA с увеличением риска фатальных осложнений по шкале SCORE также не выявлена достоверная связь ($p>0,05$).

Вместе с тем результаты корреляционного анализа увеличения риска фатальных ССО по шкале SCORE с лабораторно-инструментальными данными пациентов обеих групп выявили достоверные взаимосвязи со следующими показателями: с уровнем креатинина в плазме крови ($r=0,417$, $p<0,05$), со СКФ ($r=-0,3$, $p<0,05$), с прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий ($r=0,401$, $p<0,05$), с показателем конечного диастолического размера, толщины задней стенки и индексом массы миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ ($r=0,3$; $r=0,346$ и $r=0,461$ соответственно, $p<0,05$; рис. 2, 3, см. на цветной вклейке).

Стоит отметить, что при межгрупповом анализе у пациентов I группы отмечена выраженная положительная корреляционная связь концентрации ADMA с уровнем креатинина ($r=0,615$, $p<0,05$), а также закономерно выявлена достоверная отрицательная связь уровня ADMA с фильтрационной функцией почек, оцененной с помощью СКФ ($r=-0,444$, $p<0,05$; рис. 4; табл. 3).

У пациентов II группы корреляционные связи уровня ADMA с функцией почек были слабыми и статистически недостоверными ($p>0,05$).

В связи с этим для анализа достоверной отрицательной корреляционной связи между увеличением уровня ADMA в плазме крови и снижением функции почек все пациенты были разделены на 3 группы по уровню СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕП: 1-я группа – СКФ > 90 мл/мин/1,73 м², 2-я группа – СКФ $= 60–89$ мл/мин/1,73 м², 3-я группа – СКФ < 45 мл/мин/1,73 м².

По мере нарастания уровня ADMA в крови выявлено статистически значимое снижение СКФ ($p<0,05$), т. е. увеличение уровня ADMA можно потенциально рассматривать в качестве предиктора или маркера поражения функции одного из органов-мишеней – почек. В подтверждение данной теории приводится факт того, что в процессе высвобождения ADMA из метилированных белков при протеолизе двумя принципиальными факторами, контролирующими его уро-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика

Показатель	Группа I (НАГ) n=73		Группа II (КАГ) n=36		p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
Возраст, лет	61,0 [53,0–67,0]	59,0 [52,0–64,0]			0,249
Длительность АГ, лет	10,0 [4,0–19,0]	10,0 [4,0–17,0]			0,876
ИМТ, кг/м ²	29,3 [26,3–33,2]	28,5 [26,5–30,3]			0,366
Монреальская шкала	26,0 [24,0–28,0]	27,0 [25,0–27,0]			0,259
Курение	Группа I (НАГ) n=73		Группа II (КАГ) n=36		p
	абс.	%	абс.	%	
Не курит	59	80,8	33	91,7	0,171
Курит	14	19,2	3	8,3	0,171

* $p<0,05$ при межгрупповом сравнении с применением точного критерия Фишера.

Таблица 2. Лабораторные характеристики больных с контролируемой и неконтролируемой АГ

Показатель	Группа I (НАГ) n=73		Группа II (КАГ) n=36		p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
Общий холестерин, ммоль/л	5,40 [4,58–6,29]	5,50 [5,08–6,40]			0,259
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	3,29 [2,36–4,01]	3,32 [2,43–3,91]			0,859
Триглицериды, ммоль/л	1,69 [1,14–2,19]	1,65 [1,10–2,43]			0,914
Глюкоза, ммоль/л	5,51 [5,10–5,90]	5,28 [5,00–5,92]			0,304
Креатинин, мкмоль/л	84,0 [72,7–91,4]	90,0 [70,9–97,9]			0,323
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,5 [60,0–84,0]	72,0 [52,0–87,5]			0,562

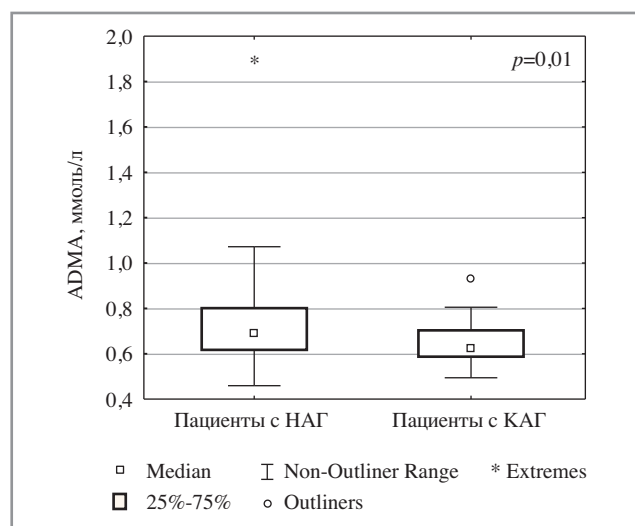


Рис. 1. Сравнение концентрации ADMA в двух группах.

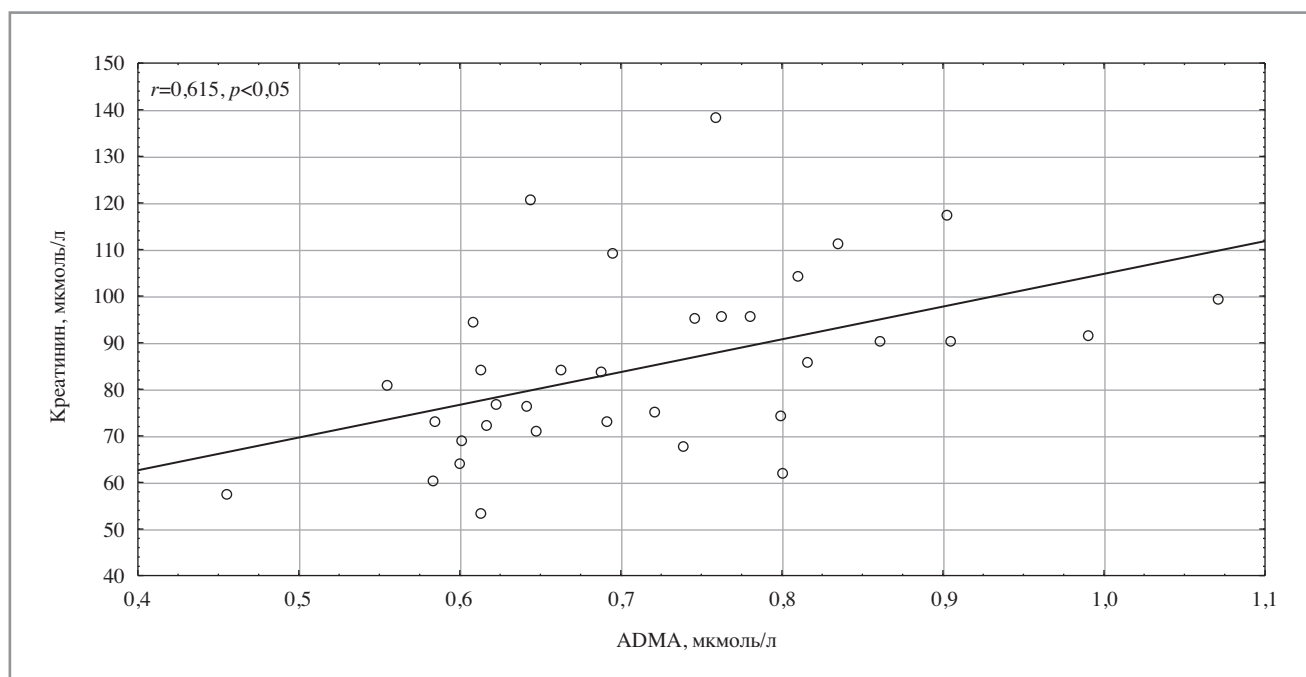


Рис. 4. Корреляционная связь уровня ADMA и креатинина в плазме крови у пациентов с НАГ.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем ADMA и биохимическими показателями у больных АГ

Показатель	Группа I (НАГ) n=73	Группа II (КАГ) n=36
	Уровень ADMA	Уровень ADMA
Общий холестерин	-0,092	0,277
Липопротеины низкой плотности	0,159	0,329
Триглицериды	-0,168	0,416*
Глюкоза	0,332	0,409*
Креатинин	0,615*	0,063
СКФ	-0,444*	-0,198

*Значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 4. Данные УЗДГ брахиоцефальных артерий

Показатель	Группа I (НАГ) n=73	Группа II (КАГ) n=36	p
	Медиана [ИКР]	Медиана [ИКР]	
ТКИМ, мм	1,05 [0,80–1,20]	0,90 [0,80–1,00]	0,069
Стеноз БЦА, %	32,5 [20–40]	37,5 [20–45]	0,802

вень, являются печеночный метаболизм и почечный клиренс. Обычно намного больше ADMA подвергается печеночному метаболизму, чем почечной экскреции [10]. Соответственно, первичное снижение почечной функции в меньшей степени может привести к повышению концентрации этого маркера. Можно полагать, что первично прогрессирование ЭД у пациентов с повышением уровня ADMA, которое приводит к снижению почечной фильтрации.

У пациентов с КАГ выявлялись положительные корреляции умеренной силы с уровнем гликемии и концентрации триглицеридов в сыворотке крови. Коэффициенты корреляции для указанных пар показателей составили $r=0,416$ и $r=0,409$ соответственно ($p < 0,05$). Полученные в нашем ис-

следовании результаты свидетельствуют о том, что при контролируемой АГ на скорость развития ЭД влияют нарушения углеводного и липидного обмена, что в значительной мере согласуется с сообщениями других авторов [14]. Другие параметры липидного профиля во II группе, как и в I группе, не связаны с уровнем ADMA ($p > 0,05$; табл. 3).

Анализ результатов УЗДГ БЦА не выявил значимых межгрупповых различий по показателям толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выраженностью стеноза БЦА (табл. 4).

Однако в группе пациентов с неконтролируемым течением АГ выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией АДМА и прогрессированием стеноза БЦА ($r=0,5$, $p < 0,05$; рис. 5).

У больных с контролируемой АГ статистически значимых корреляций уровня ADMA и показателей УЗДГ БЦА не выявлено ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

При анализе взаимосвязей уровня ADMA и показателей СМАД пациентов с АГ отмечалась сильная отрицательная связь между уровнем ADMA и гипертоническим индексом диастолического АД (ДАД; $r=-0,520$; $p < 0,05$; табл. 5; рис. 6). Вероятнее всего, это объясняется компенсаторной реакцией эндотелия сосудистой стенки в ответ на высокое ДАД. Клетки эндотелия в ответ на этот стимул реагируют усилением «гормонального ответа» в виде снижения образования ADMA – ингибитора синтазы NO. Общеизвестно, что NO обладает мощной вазоактивностью в виде расслабления гладкомышечных клеток эндотелия сосудистой стенки. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамические факторы) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [13].

Статистическая достоверность корреляционных связей между уровнем ADMA и оцениваемыми в настоящем исследовании эхокардиографическими показателями также не подтвердилась в обеих группах больных ($p > 0,05$).

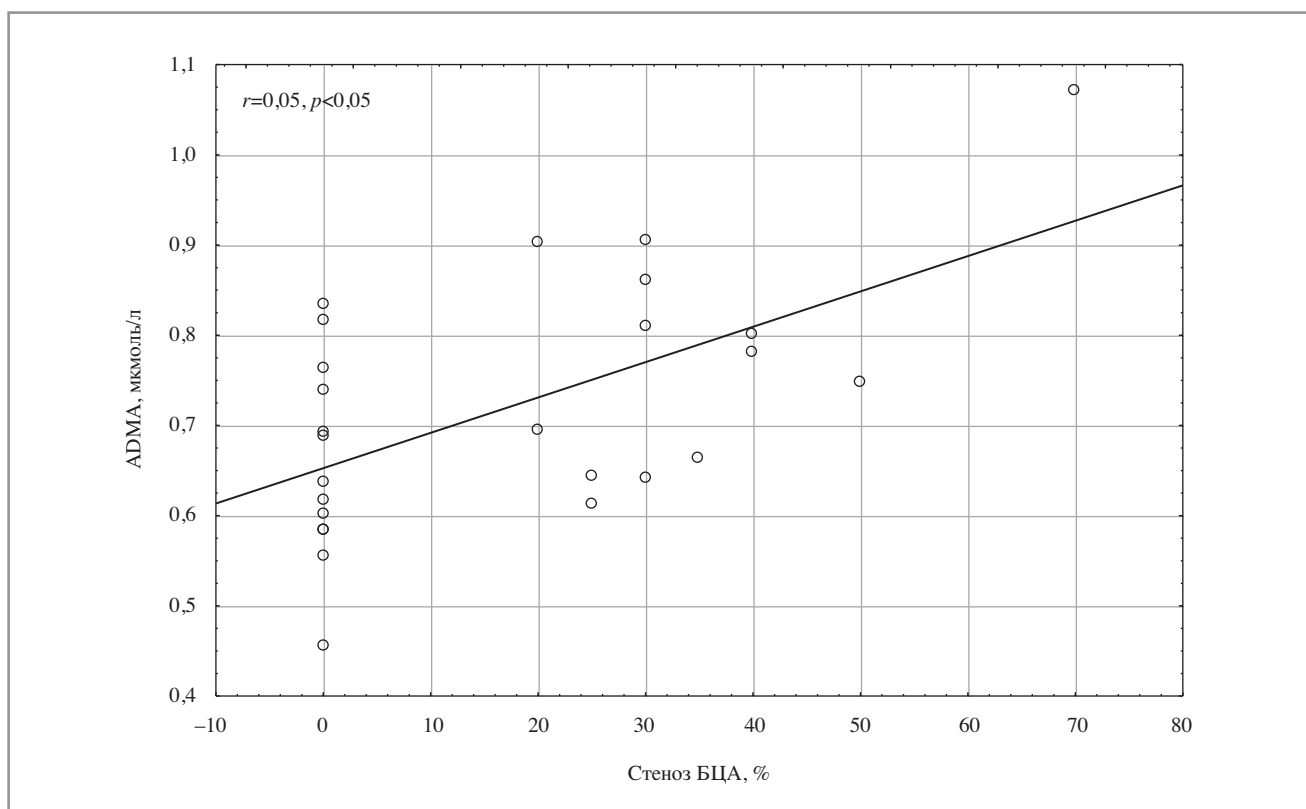


Рис. 5. Взаимосвязь уровня ADMA в плазме крови с прогрессированием стеноза БЦА у пациентов с НАГ.

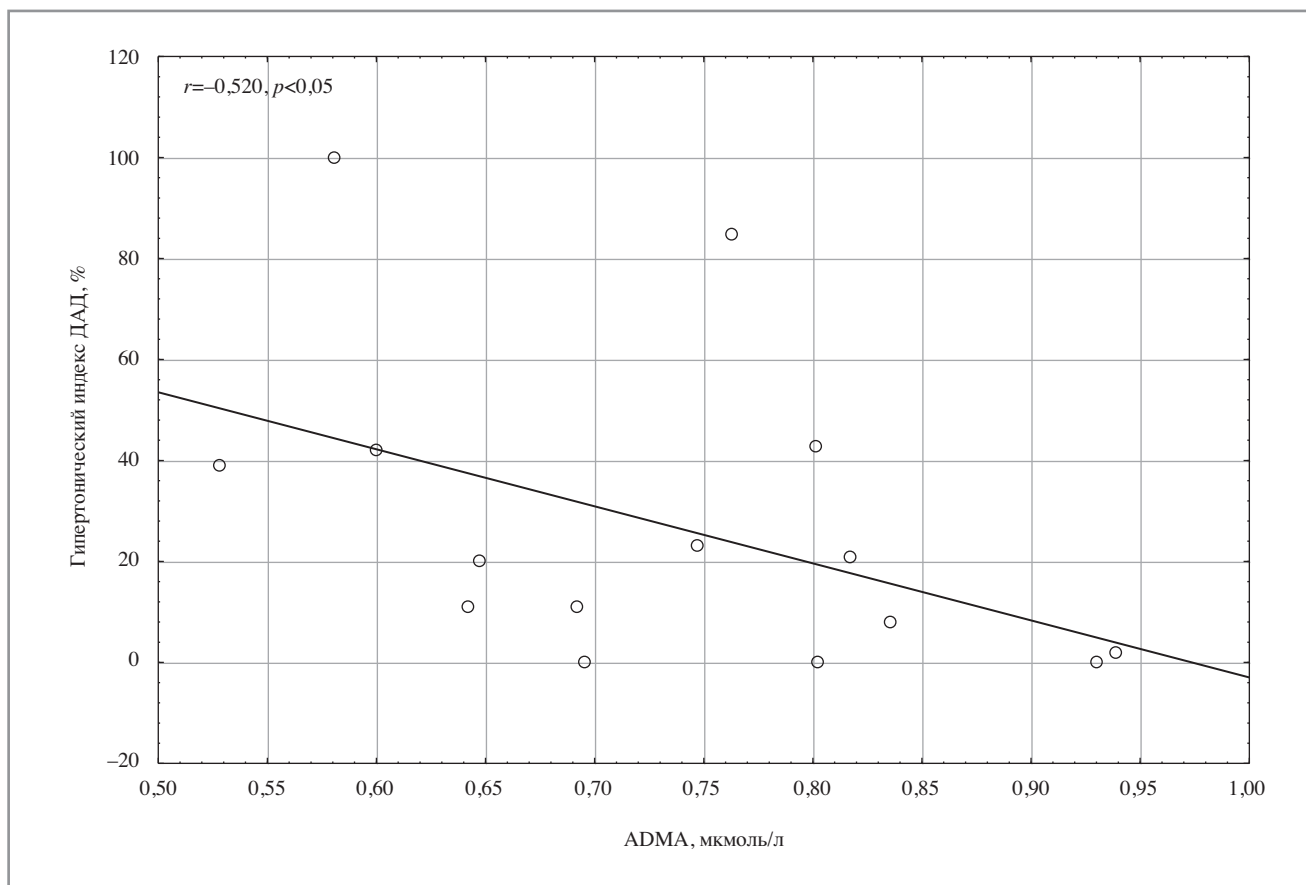


Рис. 6. Корреляционная зависимость концентрации ADMA в плазме крови от показателя гипертонического индекса ДАД у пациентов с АГ.

К статье В.И. Подзолкова и соавт. «Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией»

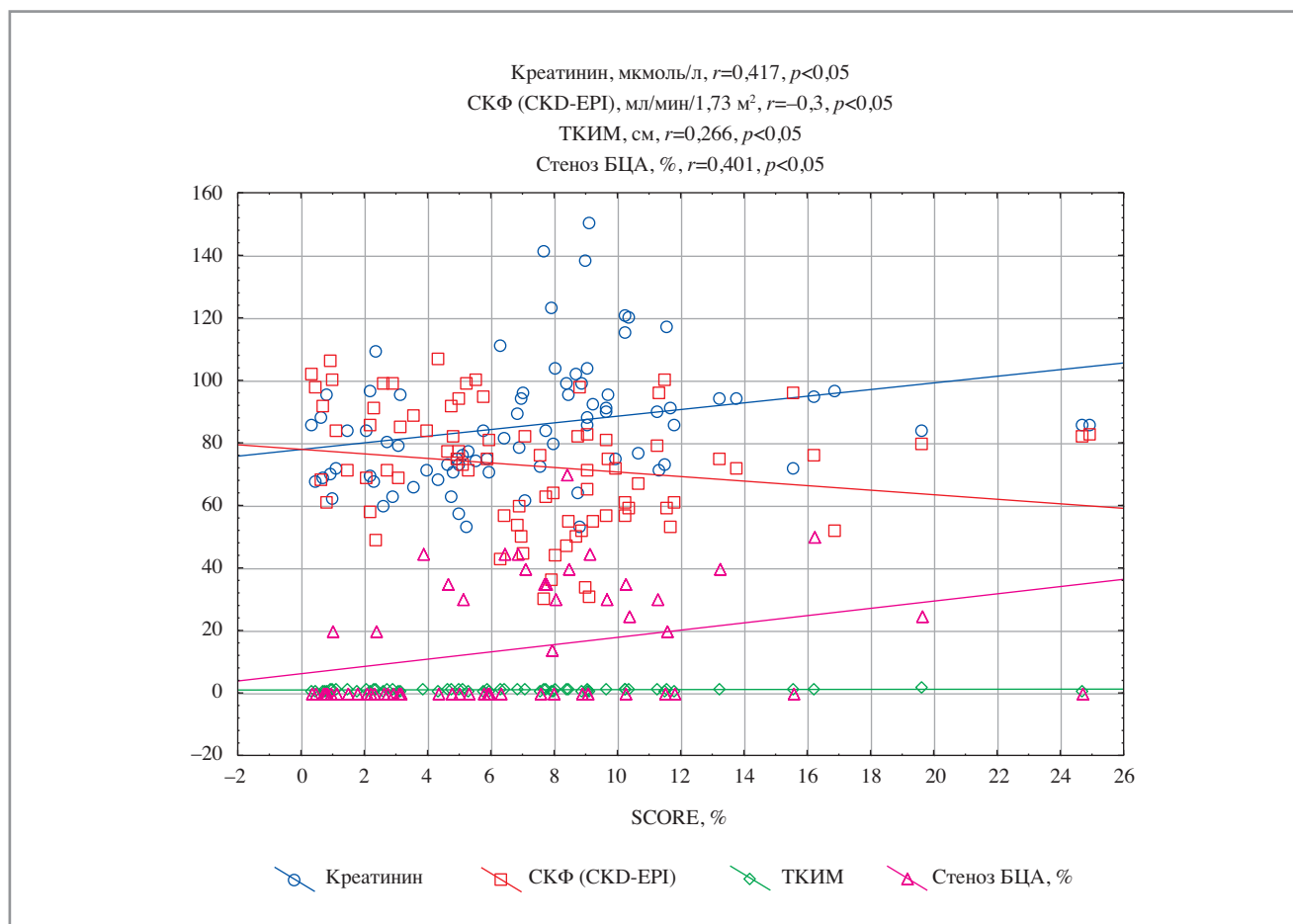


Рис. 2. Корреляции некоторых лабораторно-инструментальных данных с достоверным увеличением риска фатальных ССО по шкале SCORE у пациентов с АГ.

К статье В.И. Подзолкова и соавт. «Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией»

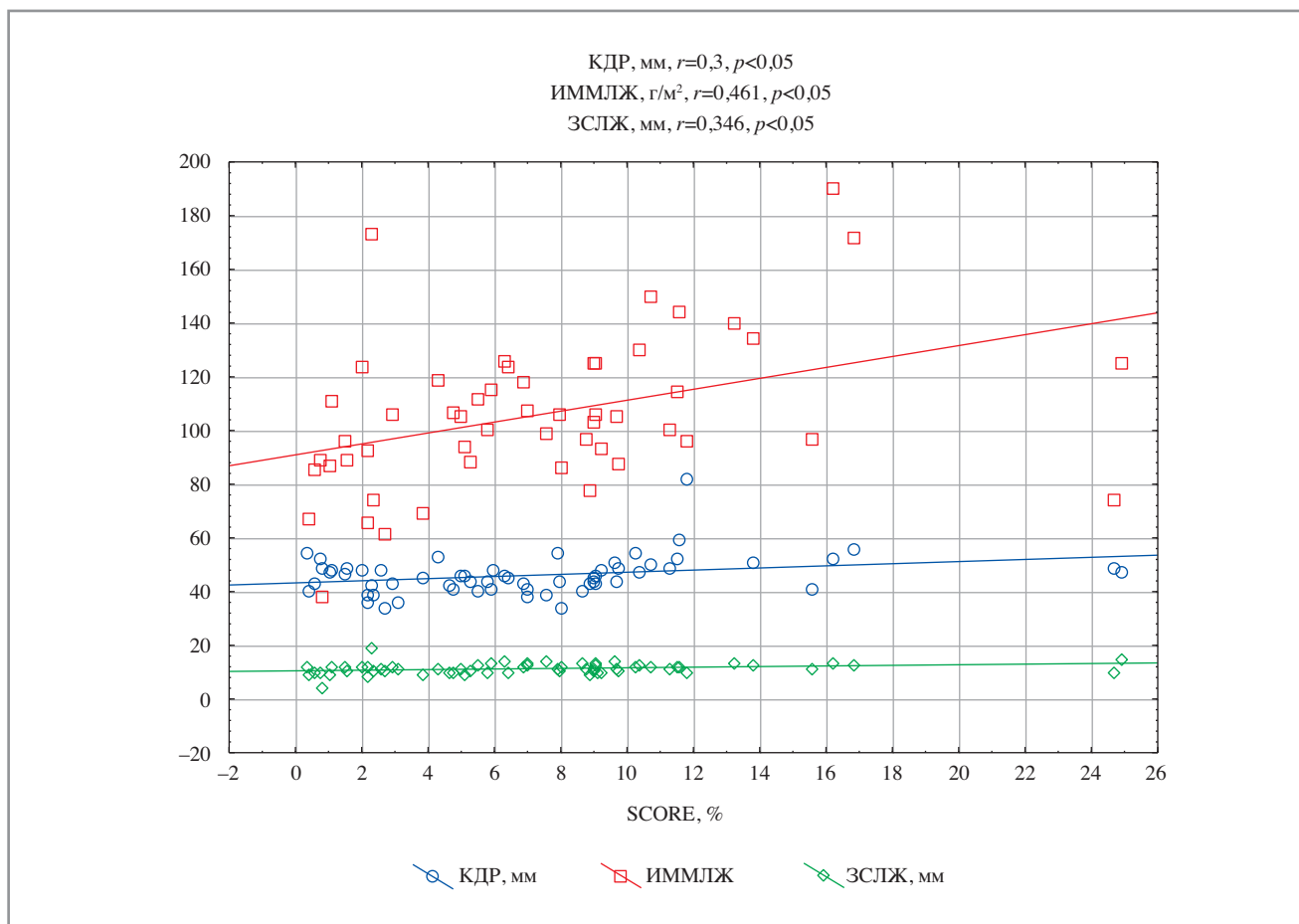


Рис. 3. Корреляции показателей ЭхоКГ с достоверным увеличением риска фатальных ССО по шкале SCORE у пациентов с АГ.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между уровнем ADMA и показателями СМАД у пациентов с АГ

Показатель	Пациенты с АГ (n=109)	
	Уровень ADMA	
Среднее САД днем	-0,086	
Среднее ДАД днем	-0,258	
Среднее САД ночью	0,058	
Среднее ДАД ночью	-0,148	
Суточный индекс САД	-0,153	
Суточный индекс ДАД	-0,043	
Величина утреннего подъема САД	0,144	
Величина утреннего подъема ДАД	0,013	
Скорость утреннего подъема САД	0,133	
Скорость утреннего подъема ДАД	0,132	
Гипертонический индекс САД	-0,107	
Гипертонический индекс ДАД	-0,520*	

*Значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена.

Обсуждение

В основе понимания развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит знание механизмов образования и действия ADMA. Эндотелиальная функция зависит от тонко устроенных путей регуляции выработки NO. Первый из них – это образование NO под действием изоформ синтазы NO. Второй контролирующий процесс – скорость образования ингибитора NO ADMA. К настоящему времени в ряде исследований продемонстрировано наличие ряда значимых взаимосвязей между концентрацией ADMA и различными патогенетическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагаемая роль ADMA в процессе атерогенеза и развитии нарушений гемодинамики подтверждена как в эпидемиологических, так и в экспериментальных исследованиях [11, 12]. Уровень ADMA в плазме крови ассоциирован с активностью симпатической нервной системы, в частности у пациентов с хроническим заболеванием почек и АГ. Так, G. Grassi и соавт. (2015) продемонстрировали взаимосвязь активности симпатической нервной системы, частоты сердечных сокращений, уровней ADMA и симметричного диметиларгинина (SDMA) в плазме крови 14 больных с АГ, которые перенесли двустороннюю почечную денервацию [10].

Результаты нашего исследования показали, что у больных с неконтролируемой АГ концентрация ADMA была достоверно выше, чем у пациентов с контролируемым заболеванием. Выявлены значимые положительные корреляции этого маркера с гемодинамическими параметрами. В частности, показана отрицательная связь суточного индекса систолического АД (САД) с концентрацией этого маркера, в группе стабильного течения АГ отмечалась сильная отрицательная связь между уровнем ADMA и гипертоническим индексом ДАД, отрицательные корреляции умеренной силы между концентрацией ADMA и средними уровнями ДАД в дневные и ночные часы.

Концентрация ADMA у пациентов с НАГ положительно коррелировала с уровнем креатинина, отрицательно – со значением СКФ. Показатели липидного профиля и уровень гликемии не связаны с уровнем ADMA у больных с неконтролируемой АГ. При этом у пациентов с контролируемым течением заболевания выявлялись положительные ассоци-

ции умеренной силы с уровнем гликемии и концентрацией триглицеридов в сыворотке крови.

Полученные нами результаты в значительной мере согласуются с сообщениями других авторов, в которых, в частности, показано, что у пациентов с АГ уровень ADMA возрастает с повышением периферического пульсового давления, концентрация этого маркера связана с большей величиной ТКИМ сонных артерий и СКФ [14]. В исследовании A. Gopenc и соавт. (2013) оценено содержание в сыворотке крови больных АГ концентрации ADMA, маломолекулы диальдегида, NO, коэнзима Q10. Авторы показали, что у пациентов с неконтролируемой АГ значительно выше концентрации ADMA по сравнению с соответствующим уровнем у обследуемых с контролируемой АГ, что, по мнению авторов, свидетельствует о большей выраженности окислительного стресса у этого контингента больных по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [14].

В. Inan и соавт. (2016) продемонстрировали наличие положительных корреляций между значениями САД и ДАД с концентрацией ADMA, а также отрицательной корреляции уровня ADMA с активностью антиоксидантной системы организма. Авторы показали, что повышение ADMA является независимым фактором риска увеличения уровней САД и ДАД, по итогам работы сделали заключение, что повышение уровня ADMA является фактором патогенеза маскированной АГ [15].

Уровень содержания ADMA можно снизить, контролируя процесс воспаления, усиливая антиоксидантную защиту и обеспечивая адекватный функциональный статус нутрициентов. К примеру, употребление жиросодержащей пищи особенно сильно повышает уровень ADMA. Физические нагрузки оказывают сильное положительное влияние на соотношение аргинин/ADMA в плазме.

По-видимому, выявленные нами, как и другими авторами, закономерности свидетельствуют о возможности использования уровня ADMA у больных АГ в практических целях в качестве маркера прогноза усиления тяжести заболевания. Кроме того, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение прогностической эффективности воздействий, направленных на снижение уровня ADMA в крови.

Заключение

Выявлено достоверное повышение уровня ADMA у пациентов I и II групп по сравнению с физиологической нормой ($p < 0,05$), причем оно было значительно выше у пациентов с НАГ по сравнению с таковыми во II группе, что свидетельствует о том, что НАГ усиливает выраженность ЭД. Установление достоверной корреляционной зависимости уровня ADMA в плазме крови у больных НАГ с показателями поражения функции почек, прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий и гипертоническим индексом ДАД свидетельствует о потенциальной возможности использования этого вещества в качестве маркера поражения органов-мишеней и прогноза течения заболевания.

В нашем исследовании продемонстрировано достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в зависимости от прогрессирования ухудшения функции почек, атеросклероза брахиоцефальных сосудов, структурных изменений левого желудочка с формированием дилатации и гипертрофии на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия – ранний маркер дебюта артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(2):110-5 [Stryuk RI, Brytkova YaV. Disfunkciya endoteliya – rannij marker debyuta arterial'noj gipertonii. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(2):110-5 (In Russ.)].
2. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Pathogenesis of hypertension*. 2015;17(85):84-92. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3
3. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Друзинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4:7-13 [Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognosticheskaya znachimost' markerov endotelial'noj disfunkcii u bol'nyh s gipertonicheskoy bolezn'yu. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;4:7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13
4. Малиновская А.Я. Дисфункция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией и патологическим течением климакса и возможности ее коррекции с использованием комбинированной терапии моэксиприлом и дилтиаземом. *Рецепт*. 2016;1(105):59-71 [Malinovskaya AY. Disfunkciya endoteliya u zhenshchin s arterial'noj gipertenziej i patologicheskim techeniem klimaksa i vozmozhnosti ee korekcii s ispol'zovaniem kombinirovannoj terapii moeksiprilom i diltiazemom. *Recept*. 2016;1(105):59-71 (In Russ.)].
5. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. и др. Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):587-94 [Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES. i dr. Metabolicheskij predshestvennik karnitina trimetil-L-lizin i metilirovannye produkty arginina u pacientov s zabolevaniyami serdechno-sosudistoj sistemy. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015;21(6):587-94 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-587-594
6. Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2010;47:17-28. doi: 10.1258/acb.2009.009196
7. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(2):82-90. doi: 10.2174/157340310791162659
8. Poreba R, Gac P, Poreba M, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension. *Archives of Medical Science*. 2015;11(3):521-9. doi: 10.5114/aoms.2015.52354
9. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine and Sympathetic Nerve Traffic after Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension. *Clin Am Society of Nephrology*. 2015;10(9):1560-7. doi: 10.2215/CJN.01220215
10. Boger RH, Cooke JP, and Vallance P. ADMA: an emerging cardiovascular risk factor. *Vascular Medicine*. 2005;10(Suppl.1):1-2. doi: 10.1177/1358836X0501000101
11. Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Translation Research*. 2014;164(6):452-9. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.005
12. Klima L, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz-Skrzypek K, et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers. *Kardiologia Polska*. 2013;71(9):917-23. doi: 10.5603/KP.2013.0226
13. Gonenc A, Hacycevki A, Tavil Y, et al. Oxidative stress in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *Eur J Internal Medicine*. 2013;24(2):139-44. doi: 10.1016/j.ejim.2012.08.016
14. Inan B, Ates I, Ozkayar N, et al. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016;38(3):294-8. doi: 10.3109/10641963.2015.1089883
15. Brinkmann SJ, de Boer MC, Buijs N, van Leeuwen PA. Asymmetric dimethylarginine and critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2014;17(1):90-7. doi: 10.1097/MCO.0000000000000020

Поступила 25.02.2019