

Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца

А.С. Галявич, Э.Р. Гайнутдинов

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава". Казань, Россия

Asymmetric dimethylarginine and NO metabolites in patients with acute and chronic coronary heart disease

A.S. Galyavich, E.R. Gaynutdinov

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Цель. Изучить концентрации асимметричного диметиларгинина (АДМА) и продуктов метаболизма азота у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС \uparrow ST) в сравнении с больными стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 пациентов: 20 – с ОКС \uparrow ST (средний возраст $57,4 \pm 9,2$ лет) и 15 больных ССН (средний возраст $57 \pm 7,1$ лет). У всех участников, помимо стандартного обследования, определяли концентрацию АДМА и продуктов метаболизма оксида азота (NO) в венозной крови при поступлении в стационар и через 2 недели лечения. Повторно участники исследования были обследованы через 12 месяцев (мес.).

Результаты. У больных с ОКС \uparrow ST до лечения статистически достоверно увеличено содержание АДМА и снижена концентрация продуктов метаболизма NO. После 2-недельного лечения достоверная разница между содержанием продуктов метаболизма NO в различных группах отсутствовала. Отмечено недостоверное различие между концентрацией АДМА у больных с ОКС \uparrow ST до и после лечения, однако этот показатель достоверно различался до и после лечения в подгруппе больных с ОКС \uparrow ST без артериальной гипертензии. Содержание АДМА у больных с ОКС \uparrow ST, у которых в течение последующих 12 мес. развился повторный фатальный инфаркт миокарда, было выше, чем в целом в группе больных с ОКС.

Заключение. У больных с ОКС \uparrow ST повышено содержание АДМА и снижена концентрация продуктов метаболизма NO. Лечение пациентов с ОКС \uparrow ST увеличивает концентрацию продуктов метаболизма NO.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, оксид азота, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study the levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and NO metabolites in patients with ST elevation acute coronary syndrome (ACS-ST), as well as in patients with stable effort angina (SEA).

Material and methods. The study involved 35 patients: 20 with ACS-ST (mean age $57,4 \pm 9,2$ years) and 15 with SEA (mean age $57 \pm 7,1$ years). All participants underwent standard examination and measurement of ADMA and NO metabolite (nitrites, nitrates) concentration in venous blood at admission and after 2 weeks of treatment, with the final examination at 12 months.

Results. At baseline, ACS-ST patients demonstrated significant increase in ADMA and reduction in NO metabolites. After 2 weeks of treatment, no significant difference in NO metabolite levels was observed between two groups. Non-significant difference in pre- and post-treatment ADMA concentration was registered in ACS-ST patients, but this difference reached statistical significance in the subgroup of ACS-ST participants without arterial hypertension. The patients who suffered a recurrent fatal myocardial infarction within the next 12 months, demonstrated higher ADMA concentrations than all ACS individuals.

Conclusion. ACS-ST patients had increased ADMA levels and reduced NO metabolite concentrations. In treated ACS-ST patients, NO metabolite levels increased.

Key words: Asymmetric dimethylarginine, NO, atherosclerosis, coronary heart disease.

Атеросклероз в настоящее время служит главной причиной смерти в странах с высоким уровнем жизни и в государствах с развивающейся экономикой. Этот патологический процесс может привести к развитию нарушений кровообращения в коронарных, мозговых и периферических сосудах. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных атеросклеротическим поражением, ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт [1]. Одним из факторов риска (ФР) развития атеросклероза считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД). В регуляции эндотелия важную роль играет NO. Субстратом для синтеза NO выступает аминокислота L-аргинин. Одно из ее метилированных производных, в частности асимметричный диметиларгинин (АДМА) служит конкурентным ингибитором синтазы NO, нарушая связывание L-аргинина с ферментом. Концентрация АДМА в крови является результатом многочисленных процессов на клеточном и органном уровнях. Посттрансляционное метилирование аргининовых остатков белков под действием S-аденозилметионин-зависимых метилтрансфераз играет значительную роль в регуляции функций последних. Поскольку процесс метилирования имеет необратимый характер изменить функционирование метилированных белков возможно лишь путем их протеолиза, поэтому сильно метилированные протеины активно метаболизируются [2]. Выделяющийся при протеолизе свободный АДМА метаболизируется внутриклеточной диметиларгинин диметиламиногидролазой, на активность которой влияют различные факторы, в частности гликозилированные белки [3]. Фармакологическое ингибирование диметиларгинин диметиламиногидролазы сопровождается повышением содержания АДМА и снижением продукции NO [4]. Однако некоторое количество АДМА (~10 %) попадает в кровь и частично выводится через почки, а частично обратно захватывается и гидролизуется внутриклеточно.

АДМА оказывает неблагоприятное воздействие как на отдельные типы клеток: снижение высвобождения NO, увеличение окислительного

стресса, укорочение теломеры, увеличение секреции фактора хемотаксиса моноцитов-1, интерлейкина-8 [5], так и на весь организм: увеличение общего периферического сосудистого и легочного сопротивления, увеличение артериального давления (АД), снижение сердечного выброса (СВ) [6]. АДМА стимулирует многие процессы атерогенеза, такие как адгезия моноцитов [7], экспрессия провоспалительных и хемотаксических цитокинов [8], накопление окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в макрофагах [9]. Концентрация АДМА в плазме крови увеличена у пациентов с фактически каждым фактором риска (ФР) атеросклероза, включая гиперхолестеринемию [10], сахарный диабет (СД) [11,12], ожирение [13] и гипергомоцистеинемию [14,15]. Содержание АДМА в плазме крови коррелирует с показателями субклинического атеросклероза, например, таким как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [16].

В настоящее время имеется незначительное количество научных работ по исследованию содержания АДМА и продуктов метаболизма NO (нитратов и нитритов) у больных ИБС, в частности при нестабильном течении болезни.

Целью исследования было изучение концентрации АДМА и продуктов метаболизма азота у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST) до и после 2-недельного стационарного лечения, а также влияние этих показателей на прогноз.

Материал и методы

Всего обследованы 35 человек: 18 мужчин (90 %) и 2 женщины (10 %) в возрасте 46–73 лет (средний возраст – 57,4±9,2) с ОКС; 15 пациентов (13 мужчин и 2 женщины), в возрасте 47–68 лет (средний возраст 57±7,1) со ССН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Все больные были без нарушения функции почек. Диагноз ОКС[↑]ST и ССН выставляли на основании клинических данных, результатов биохимических исследований (маркеры некроза миокарда), электрокардиографии, эхокардиографии и коронароангиографии. Все больные получали терапию в условиях стационара в соответствии со стандартами лечения данной нозологии. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Венозную кровь на определение АДМА и продуктов метаболизма NO (нитраты и нитриты) у больных с ОКС[↑]ST забирали при поступлении в стационар, а у пациентов со ССН на следующее утро после поступления. Повторно кровь из вен забирали утром натощак через 2 недели (нед.). После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре -20 °С. Концентрацию АДМА в сыворотке крови оценивали путем иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов фирмы DLD Diagnostika GmbH [17]. Содержание продуктов метаболизма NO (нитраты и нитриты) определяли флуоресцирующим методом с использованием набора реактивов фирмы BioVision на аппарате Hitachi MPF-4.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Показатель	Пациенты с ОКС (n=20)	Больные ССН (n=15)
Курение, n	11	6
ИМТ	27,12±5,64 кг/м ²	30,33±3,8 кг/м ²
АГ, n	15	12
ОХС	5,56±0,74 ммоль/л	6±0,71 ммоль/л
ЛВП	1,55±0,17 ммоль/л	1,73±0,56 ммоль/л
ЛНП	3,37±0,81 ммоль/л	3,29±0,88 ммоль/л
ТГ	1,76±0,86 ммоль/л	1,89±0,97 ммоль/л

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Через 12 месяцев после включения в исследование больные были повторно обследованы на предмет наличия у них ангинозных болей, повторных госпитализаций и сердечно-мозговых событий.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программы Microsoft Excel и пакета Statistica 6.0 для Windows. Рассчитывали средние величины, их средние отклонения и стандартные ошибки. Для оценки достоверности использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Соотношение между показателями определяли, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона с последующей проверкой вычислением статистики критерия и степени вероятности безошибочного прогноза. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

У больных с ОКС \uparrow ST в сравнении с пациентами со ССН до лечения было статистически достоверно увеличено содержание АДМА — $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,06$ мкмоль/л, соответственно, ($p < 0,05$) и снижена концентрация продуктов метаболизма NO — $20,59 \pm 7,24$ мкмоль/л и $33,62 \pm 9,27$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). После 2-недельного лечения в условиях стационара концентрация АДМА также достоверно различалась в группах больных: $0,52 \pm 0,03$ мкмоль/л у больных ССН и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л у пациентов с ОКС \uparrow ST ($p < 0,05$), однако достоверная разница между содержанием продуктов метаболизма NO у этих групп больных отсутствовала: $33,1 \pm 8,63$ мкмоль/л у больных ССН и $27,1 \pm 7,75$ мкмоль/л у пациентов с ОКС \uparrow ST ($p > 0,05$). В группе больных с ОКС \uparrow ST после лечения обнаружено достоверное увеличение концентрации продуктов метаболизма NO — $20,59 \pm 7,24$ мкмоль/л и $27,1 \pm 7,75$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Отмечено недостоверное различие между концентрацией АДМА у больных с ОКС \uparrow ST до и после лечения: $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л, соответственно, ($p = 0,11$), однако этот показатель достоверно различался до и после лечения в подгруппе больных с ОКС \uparrow ST без АГ: $0,63 \pm 0,03$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Разница между содержанием АДМА у больных ССН до лечения и у больных с ОКС после лечения также была недостоверна: $0,52 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л, соответственно ($p = 0,05$).

При повторном обследовании больных через год было обнаружено, что в группе больных с ОКС \uparrow ST умерли 3. Всего среди больных с ОКС \uparrow ST отмечено 5 случаев повторного инфаркта миокарда (ИМ), причем 2 из них имели летальный исход. Не отмечено достоверной разницы между концентрацией АДМА и продуктов метаболизма NO как до, так и после лечения у пациентов, перенесших повторный ИМ, и данными показателями в целом у больных с ОКС \uparrow ST. Однако у пациентов с ОКС, у которых позднее развился летальный повторный ИМ, содержание АДМА до лечения было достоверно выше аналогичного показателя в группе

с ОКС \uparrow ST: $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,68 \pm 0,03$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Подобного соотношения по уровню показателей продуктов метаболизма NO выявлено не было. Влияния содержания АДМА или продуктов метаболизма NO на частоту развития постинфарктной стенокардии или частоту госпитализации не наблюдали.

Обсуждение

Изучалось содержание АДМА и продуктов метаболизма NO у больных с ОКС \uparrow ST. Наряду с этими больными обследовалась группа пациентов со ССН II-III ФК.

В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов с ОКС \uparrow ST достоверно увеличена концентрация АДМА, что согласуется с данными других авторов [18], которые обнаружили повышение уровня этого показателя при нестабильной стенокардии. В работе была обнаружена более низкая концентрация продуктов метаболизма NO у больных с ОКС, что является отличием исследования от других, поскольку совместное определение концентрации АДМА и продуктов метаболизма NO ранее не проводилось.

Несмотря на то, что в целом в группе больных с ОКС \uparrow ST имела место лишь недостоверная тенденция к снижению концентрации АДМА, в подгруппе больных с ОКС \uparrow ST без АГ, подобное снижение было достоверным. В работе южнокорейских авторов, в которой исследовали изменение содержания АДМА у больных ИМ и нестабильной стенокардией до и после 2-недельного лечения, было установлено достоверное снижение АДМА [19]. Причина подобной разницы, возможно, объясняется различной характеристикой больных, включенных в исследование. В работе зарубежных авторов из 37 больных ИМ страдали АГ лишь 4 (10,8 %), в то время как в настоящей работе их количество составляло 20 и 15 пациентов, соответственно (75 %).

Хотя непосредственно у больных с ОКС \uparrow ST содержание продуктов метаболизма NO не оценивали, есть работы, посвященные изучению этого показателя в целом у больных с ОКС [20,21]. В этих исследованиях, аналогично настоящему, обнаружено достоверное снижение содержания продуктов метаболизма NO; кроме того, выявлено, что на фоне лечения данный показатель достигает значения характерного для больных ССН. Одним из возможных объяснений несоответствия изменений концентраций АДМА и продуктов метаболизма NO может служить более интенсивное применение нитратов у пациентов с ОКС.

Влияние содержания АДМА на прогноз больных ИБС, в т.ч. при ОКС оценивалось во многих работах [22–26]. В исследовании AtheroGene установлено, что высокая концентрация АДМА у пациентов ИБС служит независимым предиктором

будущих сердечно-сосудистых событий. Аналогичные результаты были получены в исследовании CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration). Установлено, что данный показатель имеет большое прогностическое значение в отношении выживаемости после ИМ [25]. В настоящей работе, хотя и не была выявлена связь содержания АДМА с развитием повторных сердечно-сосудистых событий, концентрация АДМА у больных с повторным фатальным ИМ была выше, чем в целом в группе больных с ОКС[↑]ST.

Литература

1. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. Тер архив 2001; 12: 78–82.
2. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S73–81.
3. Lu CW, Xiong Y, He P. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 overexpression improves impaired nitric oxide synthesis of endothelial cells induced by glycated protein. Nitric Oxide 2006; 8: 5.
4. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Br J Pharmacol 1996; 119: 1533–40.
5. Bode-Boger SM, Scalera F, Martens-Lobenhoffer J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) accelerates cell senescence. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S65–71.
6. Kielstein JT, Tsikas D, Fliser D. Effects of asymmetric dimethylarginine (ADMA) infusion in humans. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(Suppl 13): 39–44.
7. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1040–6.
8. Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. JACC 2000; 36: 2287–95.
9. Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, et al. Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H782–9.
10. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–7.
11. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002; 106: 987–92.
12. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. Metabolism 2003; 52: 303–7.
13. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, et al. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. Metabolism 2004; 53: 1574–9.
14. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst (e) inemia: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003; 108: 933–8.
15. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001; 104: 2569–75.
16. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 490–6.
17. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12): 1377–83.
18. Krempf TK, Maas R, Sydow K, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. Eur Heart J 2005; 26(18): 1846–51.
19. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. Am J Cardiol 2005; 95(6): 729–33.
20. Yazici M, Demircan S, Durna K. Association between nitric oxide levels on myocardial injury in non-ST elevation acute coronary syndromes. J Thromb Thrombolysis 2007; 24(2): 145–51.
21. Ruef J, Merz W, Winkelmann BR. Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease. (A subgroup analysis from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Scand Cardiovasc J 2006; 40(5): 274–9.
22. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005; 97(5): e53–9.
23. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2003; 24(21): 1912–9.
24. Mittermayer F. ADMA predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced PAD. Arterioscler Thromb Vasc Biology 2006.
25. Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(5): 954–60.
26. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. Am Heart J 2006; 152(3): 493.e1–8.

Выводы

У больных с ОКС[↑]ST в сравнении с больными ССН обнаружено повышение концентрации АДМА и понижение концентрации продуктов метаболизма NO.

После лечения содержание продуктов метаболизма NO у больных с ОКС[↑]ST достигает значения характерного для пациентов со ССН II–III ФК.

Возможно, по уровню АДМА можно судить о риске развития повторного ИМ. Однако, нужны более крупномасштабные исследования для такого утверждения.

Поступила 22/12–2008