

Гайнитдинова В. В.¹, Авдеев С. Н.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, биомаркеры, диагностическая, прогностическая значимость.

Ссылка для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.

Новые биомаркеры легочной гипертензии. Кардиология. 2019;59(7):84–94.

РЕЗЮМЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к ремоделированию правого желудочка, его недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Ранняя диагностика и мониторинг прогрессирования заболевания имеют решающее значение для принятия решений о необходимой терапии. «Золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Для мониторинга течения болезни используется оценка систолического давления в легочной артерии с помощью трансторакальной эхокардиографии. В дополнение к этому существует потребность в неинвазивных биомаркерах, отражающих патологические изменения в сосудах легочной артерии и позволяющих диагностировать ЛГ. В обзоре излагаются данные о таких биомаркерах, как срединный фрагмент проадреномедулина, карбоксиконцевой проэндотелин-1, коцептин, асимметричный диметиларгинин, 15-й фактор роста и дифференциации роста, которые классифицируются на основе их зависимости от дисфункции эндотелиальных клеток, воспаления, эпигенетики, функции сердца, окислительного стресса, внеклеточного матрикса. Определение биомаркеров, имеющих диагностическую ценность для прогнозирования тяжести, прогрессирования ЛГ и ответа на терапию, в простом анализе крови или конденсате выдыхаемого воздуха, значительно может снизить затраты на лечение и улучшить ведение больных ЛГ.

Gaynitdinova V. V.¹, Avdeev S. N.^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

NOVEL BIOMARKERS OF PULMONARY HYPERTENSION

Keywords: pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; biomarkers; diagnostic value; prognostic value.

For citation: Gaynitdinova V. V., Avdeev S. N. Novel Biomarkers of Pulmonary Hypertension. 2019;59(7):84–94.

SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH) is a clinical syndrome characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR), which leads to remodeling of the right ventricle (RV), right heart failure and premature death of patients. Early diagnosis and monitoring of disease progression are crucial for making decisions about the necessary therapy. The gold standard for the diagnosis of pulmonary hypertension is the right heart catheterization. The estimation of systolic pressure in pulmonary artery by means of transthoracic echocardiography is also used for monitoring the course of the disease. At present, there is still a need for non-invasive biomarkers that reflect pathological changes in pulmonary arterial vessels and allow diagnosing of PH. Our review outlines the new data about some biomarkers potentially useful for diagnosis and prognostication of PH. These biomarkers (mid-regional pro-adrenomedullin, carboxyterminal pro-endothelin-1, copeptin, asymmetric dimethylarginine, growth differentiation factor 15, and others) are classified based on their relationship to endothelial cell dysfunction, inflammation, epigenetics, cardiac function, oxidative stress, extracellular matrix. The determination of biomarkers that are of diagnostic value for predicting the severity, progression of PH and response to therapy, in a simple blood test or condensate of exhaled air, can significantly reduce treatment costs and improve PH management.

Information about the corresponding author: Gaynitdinova Viliya V. – MD, professor. E-mail: ivv_08@mail.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит к ремоделированию правого желудочка (ПЖ), его недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1].

Ранняя диагностика и мониторинг прогрессирования заболевания имеют решающее значение для принятия решений о необходимой терапии. «Золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Для мониторинга течения болезни используется оценка систолического дав-

Таблица 1. Группы биомаркеров, характер исследуемых групп пациентов с ЛГ и основные выводы проведенных исследований

Группа биомаркеров	Биомаркер	Этиология ЛГ и число пациентов в исследовании (n)	Основные выводы
Маркеры функции сердца	BNP/ NT-proBNP	ИЛАГ (60) ЛАГ-ДЗСТ (68)	Плазменные концентрации NT-proBNP значительно коррелируют с ЛСС, СИ и ДЛАср [1–4]
		ЛГ у детей (88)	BNP теснее коррелирует с гемодинамическими изменениями, NT-proBNP является более клинически значимым предиктором летальности [5]
		ЛГ при ХОБЛ (22)	Концентрация BNP обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, может быть использована как маркер ЛГ больших ХОБЛ даже при умеренно выраженной ЛГ [6]
		ЛАГ (61)	Концентрация NT-proBNP является достоверным предиктором выживания при ЛАГ и надежным маркером эффективности лечения [7, 8]. Более высокие концентрации NT-proBNP связаны с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9]
	proANP	ЛАГ (93)	Определение proANP и hs-TnT дает ценную прогностическую информацию при добавлении к установленным показателям наблюдения и прогноза, рекомендованным действующими клиническими рекомендациями при ЛАГ [10]
	NT-proCNP	ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких/ гипоксемией	Плазменные концентрации NT-proCNP значительно коррелируют с СДЛА, являются предиктором смерти у больных ХОБЛ с ЛГ [11–15]
	RDW	ИЛАГ (139) Контроль (40)	Показатель RDW стал предиктором смерти независимо от уровня NT-proBNP и результата ТШХ [16–19]
Новые сердечно-сосудистые биомаркеры	Цистатин С	ЛАГ (14) Контроль (10)	Концентрации цистатина С статистически значимо коррелируют с кардио- и гемодинамическими параметрами [20]
	Гомоцистеин	ЛАГ-ДЗСТ (30) Контроль (20) ЛГ-СН (31)	Выявлено значительное повышение уровня гомоцистеина при ЛАГ-ДЗСТ по сравнению с другими группами, но без корреляции с гемодинамикой [21]. Показано повышение концентрации гомоцистеина у пациентов с ИБС и ЛГ по сравнению с пациентами, перенесшими шунтирующие операции и без ЛГ [22]
	Тропонин I	ЛАГ (167)	Повышенная концентрация кардиоспецифичного тропонина коррелирует со смертностью [23, 24]
	Копептин	ЛАГ (92) Контроль (39)	Повышение концентрации копептина коррелировало с выживаемостью и тяжестью заболевания [25, 26]
Маркеры дисфункции эндотелия	СТ-proET1	ЛАГ (28)	Концентрация СТ-proET1 в крови коррелировала с ФК ВОЗ и со смертностью [27]
	MR-proADM	ЛГ-СН (728)	Показана статистически значимая корреляция между увеличением концентрации MR-proADM в плазме и смертностью [28, 29]
	ЛПВП	ЛАГ (69) ИЛАГ (76)	Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности плазмы (ЛВП) связан с более высокой смертностью и клиническим ухудшением при ЛАГ [30]. Уровень холестерина ЛВП в сыворотке может служить показателем тяжести заболевания и прогноза у пациентов с ИЛАГ [31]
Маркеры дисфункции эндотелия	ADMA	ЛАГ (35) Контроль (35)	Повышенная концентрация ADMA в сыворотке при ЛАГ значительно коррелировала с ДЛАср. и ЛСС [32, 33]
		ЛАГ-ДЗСТ (30) ДЗСТ (20) Контроль (20)	Повышенные концентрации ADMA у пациентов с ЛАГ-ДЗСТ статистически значимо коррелируют с гемодинамическими параметрами [21]
	Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы (sEng, sVEGFR1, СРБ, ангиопоэтин-2)	ЛАГ (97) Контроль (56)	Концентрации в сыворотке sEng, sVEGFR1 и СРБ были увеличены у пациентов с ЛАГ; sEng имел наибольшее прогностическое значение для ЛАГ; sEng, СРБ, ангиопоэтин-2, показаны как наиболее чувствительные независимые маркеры для прогнозирования выживаемости [34–37]
	РСЕВ-АСЕ	ИЛАГ (25) ЛАГ-ДЗСТ (19) Контроль (23)	Этот новый маркер позволяет оценить функцию эндотелия <i>in vivo</i> , но в настоящее время предназначен только для исследовательских целей [38–40]

ления в легочной артерии (СДЛА) с помощью трансторакальной эхокардиографии. общепризнанным прогностическим биомаркером для контроля правожелудочковой недостаточности и миокардиального

стресса при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (BNP) [2].

В настоящее время существует потребность в других неинвазивных биомаркерах, отражающих патоло-

Таблица 1. Группы биомаркеров, характер исследуемых групп пациентов с ЛГ и основные выводы проведенных исследований (окончание)

Группа биомаркеров	Биомаркер	Этиология ЛГ и число пациентов в исследовании (n)	Основные выводы
Воспалительные маркеры	GDF-15	ЛАГ (76)	Повышение концентрации GDF-15 при ЛАГ коррелирует с ДЛАСр. Плазменные концентрации >1200 нг/л увеличили риск смерти [41]
	Галектин-3	ЛАГ (15) Контроль (10)	Наблюдалось значительное увеличение концентрации в сыворотке галектина-3 у пациентов с ЛАГ, которое коррелировало с гемодинамикой ПЖ [42–44]
	OPN	ИЛАГ (70) Контроль (40)	Повышенная концентрация остеоопонтина в плазме крови у больных с ЛАГ коррелировала с ФК по NYHA; 4-летняя выживаемость наблюдалась при концентрациях <34,5 нг/мл [45, 46]
	MIF	ЛАГ, ассоциированная с системным склерозом (15)	Циркулирующие концентрации значительно возрастают при ЛАГ, ассоциированной с системным склерозом, по сравнению с системным склерозом без ЛАГ, и коррелируют с ФК по NYHA [47, 48]
	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	ЛАГ (101)	Отмечена статистически значимая корреляция с ФК по NYHA и смертностью; но не является независимым предиктором смерти [49]
	CXCL13	ИЛАГ (42) ХТАГ (50)	Повышенная экспрессия CXCL13 наблюдалась у пациентов с ИЛАГ и ХТАГ, выявлены слабые ассоциации между концентрацией CXCL13 и критериями тяжести заболевания и прогноза [50, 51]
	МикроРНК (miRNAs)	ИЛАГ (12) Контроль (10)	Существует ряд микроРНК, экспрессия которых при ЛАГ отличается от таковой в контроле [52, 53]
Окислительный стресс	F2-изопростаны	ЛАГ (110)	Пациенты с концентрацией F2-изопростанов в моче выше медианы имеют повышенный риск смерти [54, 55]
	Окисленные липиды	ЛАГ (28) Контроль (21)	Сывороточные концентрации окисленных липидов значительно увеличиваются у пациентов с ЛАГ по сравнению с контролем [56, 57]
Биомаркеры, связанные с внеклеточным матриксом	MMP-2, TIMP-4	ЛАГ (36)	Концентрации всех 3 белков были значительно увеличены в плазме пациентов с ЛАГ независимо от ФК [58, 59]
	TNC	Контроль (44)	
Летучие соединения	Фактор роста эндотелия сосудов, лейкотриен В ₄ , простагландин Е ₂ , изопростан, нитраты и нитриты	ЛАГ (27) Контроль (30)	При ЛАГ можно обнаружить специфические летучие соединения [60]

BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛАГ-ДЗСТ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с диффузными заболеваниями соединительной ткани; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СИ – сердечный индекс; ДЛАСр. – среднее давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; proANP – предшественник предсердного натрийуретического пептида; hs-TnT – высокочувствительный тропонин; NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; RDW – ширина распределения эритроцитов; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СН – сердечная недостаточность; СТ-proET1 – карбоксиконцевой проэндотелин-1; ФК ВОЗ – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; MR-proADM – срединный фрагмент проадреномедулина; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ADMA – асимметричный диметиларгинин; СРБ – С-реактивный белок; РСЕВ-АСЕ – связанный с эндотелием легочных капилляров ангиотензинпревращающий фермент; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференциации; OPN – остеоопонтин; ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов; MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов; CXCL13 – хемокин CXС-лиганда-13; ХТАГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; MMP-2 – матричная металлопротеиназа-2; TIMP-4 – тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-4; TNC – тенаскин С.

гические изменения в сосудах легочной артерии (ЛА) и позволяющих диагностировать ЛГ.

В настоящем обзоре литературы излагаются данные о некоторых потенциально возможных биомаркерах для диагностики и прогнозирования течения ЛГ. Эти биомаркеры классифицируются на основе их зависимости от дисфункции эндотелиальных клеток, воспаления, эпигенетики, функции сердца, окислительного стресса, внеклеточного матрикса (см. табл. 1).

Биомаркеры, связанные с функцией сердца Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

BNP и NT-proBNP являются единственными биомаркерами, рекомендованными действующими руководствами по стратификации риска при ЛГ. Только для BNP приводятся рекомендации, касающиеся конечных точек лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ): в качестве

цели лечения предлагается «нормальный» BNP. Это справедливо как для взрослых, так и для детей. Актуальность BNP и NT-proBNP в качестве маркеров прогрессирования заболевания известны для идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) и ассоциированной ЛАГ [3, 4]. Ретроспективное исследование, проведенное S. Takatsuki и соавт. с включением 88 детей с ЛГ, показало, что повышенные концентрации BNP и NT-proBNP являются клинически значимыми предикторами прогрессирования ЛГ и смерти. Однако BNP теснее коррелирует с гемодинамическими изменениями из-за более короткого периода полувыведения, а NT-proBNP является более клинически значимым предиктором летальности [5]. Г.В. Неклюдова и соавт. в своем исследовании показали, что концентрация BNP в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ЛГ, отражает степень выраженности повышения давления в ЛА и может быть использована как маркер ЛГ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) даже при умеренно выраженной степени ЛГ. Наряду с традиционными методами диагностики ЛГ определение концентрации BNP в плазме крови у больных ХОБЛ может быть полезно при диагностическом поиске, выборе терапевтических процедур и оценке эффективности проводимой терапии [6].

Концентрация NT-proBNP является не только достоверным предиктором выживания при ЛАГ, но и надежным маркером эффективности лечения. Действительно, А.К. Andreassen и соавт. продемонстрировали снижение концентрации NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, реагирующих на терапию [7]. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что концентрация NT-proBNP ≥ 1256 пг/мл на момент постановки диагноза была предиктором неблагоприятного прогноза. В том же исследовании подчеркивалось, что снижение концентрации NT-proBNP на 15% связано с выживанием в когорте пациентов [8]. N. Al-Naamani и соавт. недавно показали, что более низкая активность фактора Виллебранда, концентрации холестерина и более высокие концентрации NT-proBNP связаны с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9].

Предшественник предсердного натрийуретического пептида (proANP)

T. Zelniker и соавт. показали, что proANP и высокочувствительный тропонин (hs-TnT) дают ценную прогностическую информацию при добавлении к установленным показателям наблюдения и прогноза, рекомендованным действующими клиническими рекомендациями при ЛАГ. Авторы подчеркивают важную роль кардиоспецифичных биомаркеров proANP и hs-TnT и предлагают использовать их для оценки стратификации риска у больных ЛАГ [10].

Натрийуретический пептид С-типа (CNP) и N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP)

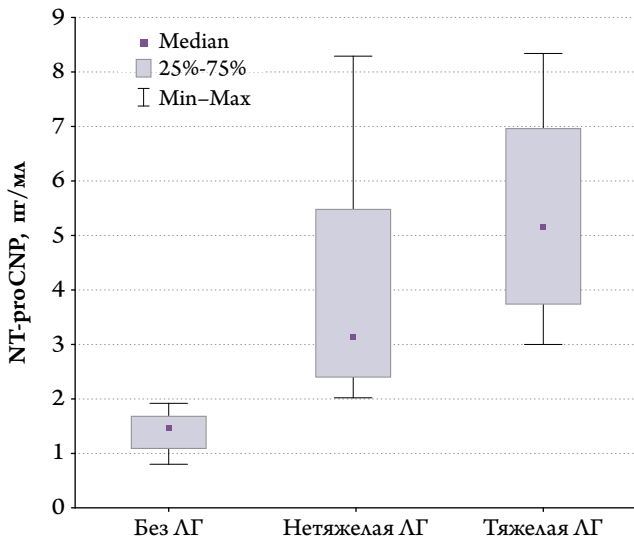
Натрийуретический пептид С-типа, связываясь с рецепторами мозгового натрийуретического пептида (BNP), через действие гуанилатциклазы и цГМФ оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток сосудов, модулируя их фенотип. N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) является паракринной молекулой и синтезируется в основном в эндотелии сосудов [11]. В плазме крови человека NT-proCNP циркулирует в эквивалентных концентрациях с CNP и считается более надежным маркером степени его биосинтеза [12]. R.I. Cargill и соавт. (1994) показали значительное (в 3,2 раза) повышение плазменного уровня CNP у больных при легочном сердце по сравнению с уровнем, наблюдаемым при хронической сердечной недостаточности. Авторы предположили, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия [13]. R. Kaiser и соавт. (2015) исследовали взаимосвязь натрийуретических пептидов (MR-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP, DNP) со средним давлением в легочной артерии (ДЛАср.) у пациентов с ЛГ. Показаны корреляции NT-proCNP с давлением в правом предсердии (ДПср.). Взаимосвязь гемодинамических параметров с концентрацией натрийуретических пептидов была ослаблена у пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови [14]. В нашем исследовании [15] показано повышение концентраций NT-proCNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ, коррелирующее с уровнем СДЛА.

Полученные результаты позволяют рассматривать эти маркеры как чувствительные и специфичные тесты для прогнозирования развития и степени тяжести ЛГ при ХОБЛ. Повышение их уровня в крови больных ХОБЛ с ЛГ является предиктором смерти в период пребывания в стационаре (рис. 1, 2[15]).

Ширина распределения эритроцитов (RDW)

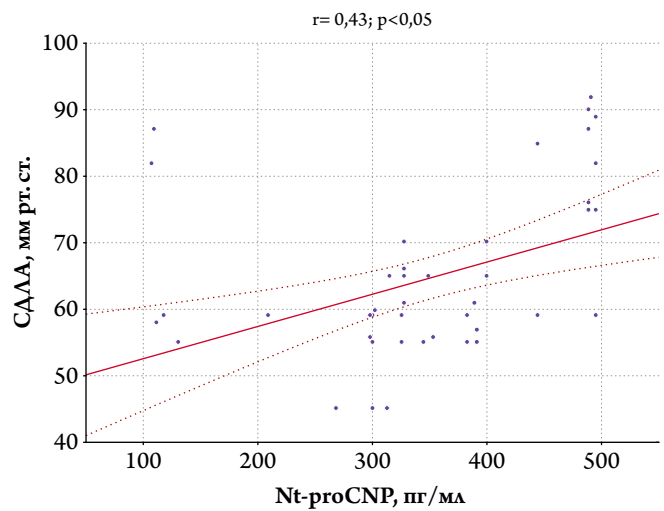
Показатель RDW изучался как биомаркер для оценки прогноза исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 17]. Выявлены его взаимосвязи с атеросклерозом сонных артерий при артериальной гипертензии [18]. Данный маркер в настоящее время изучается как еще один потенциальный биомаркер для определения прогноза у пациентов с ИЛАГ. С. J. Rhodes и соавт. у 139 пациентов с ИЛАГ изучали биомаркеры RDW, 15-й фактор роста и дифференциации (GDF-15), интерлейкин-6 (IL-6), креатинин и NT-proBNP. Авторы обнаружили, что концентрации

Рисунок 1. Концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени тяжести ЛГ



NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛГ – легочная гипертензия.

Рисунок 2. Корреляция концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ с уровнем СДЛА



NT-proCNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

этих биомаркеров связаны с прогнозом заболевания. Кроме того, авторы обнаружили, что измерение RDW в сочетании с NT-proBNP может значительно облегчить определение степени тяжести заболевания и быть потенциально важным показателем прогноза [19].

Цистатин С

В настоящее время цистатин С используется в качестве индикатора почечной фильтрации и измеряется у пациентов с почечной недостаточностью. В.Е. Fenster и соавт. обнаружили аномально высокие концентрации цистатина С у пациентов с ЛАГ, которые коррелировали с показателями функции и морфологии ПЖ [20]. Хотя когорта исследования была небольшой, концентрации цистатина С были значительно повышены у пациентов с ЛАГ. Цистатин С можно использовать вместе с BNP и NT-proBNP, так как его концентрации не зависят от возраста, пола или мышечной массы, что делает его потенциально более предпочтительным биомаркером при ЛАГ.

Гомоцистеин

В исследовании, проведенном С. Sanli и соавт., изучена взаимосвязь концентраций гомоцистеина и асимметричного диметиларгинина (ADMA) у пациентов с врожденными пороками сердца. Авторы обнаружили повышенную концентрацию гомоцистеина у пациентов с ЛАГ и врожденными пороками сердца, но не выявили корреляцию между концентрацией гомоцистеина и параметрами гемодинамики. Авторы также обнаружили, что повышение концентрации было более значимым у пациентов с цианозом по сравнению с таковыми без цианоза [21].

В другом исследовании, проведенном у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), также показана повышенная концентрация гомоцистеина у пациентов с ИБС и ЛГ по сравнению с пациентами, перенесшими шунтирующие операции и без ЛГ [22]. Однако требуются крупные клинические исследования, рекомендуемые гомоцистеин в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования исходов при ЛАГ.

Кардиоспецифичный тропонин I

М. Vélez-Martínez и соавт. сообщили о повышении концентраций высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина I у пациентов с ЛАГ [23]. Уровни кардиоспецифичного тропонина I у таких пациентов позволяют оценить прогноз заболевания. Этот высокочувствительный анализ может использоваться для выявления пациентов с ЛАГ с повышенным риском смерти и улучшения существующих алгоритмов стратификации риска у этой категории больных. В исследовании М. Völkens и соавт. продемонстрировано увеличение содержания высокочувствительного кардиоспецифичного тропонина Т у пациентов с ЛАГ в ответ на максимальные физические нагрузки, тогда как концентрации других биомаркеров после физических нагрузок оставались постоянными [24].

Новые кардиоваскулярные биомаркеры

В последние годы были предложены новые сердечно-сосудистые биомаркеры: срединный фрагмент проадреномедулина (MR-proADM), срединный фрагмент натрийуретического пропептида (MR-proANP), копеп-

тин и карбоксиконцевой проэндотелин-1 (СТ-proET1) для прогнозирования и оказания помощи при различных сердечно-легочных заболеваниях [25–28]. M. Kolditz и соавт. недавно изучили корреляцию между изменением концентраций биомаркеров с гемодинамическими показателями и переносимостью физических нагрузок у пациентов с ЛАГ. Авторы пришли к выводу, что различные биомаркеры отражают специфические аспекты болезни при ЛАГ. Если NT-proBNP точнее всего прогнозирует гемодинамические нарушения, то изменения концентраций MR-proADM статистически значимо коррелируют с физической нагрузкой [29]. G.A. Heresi и соавт. показали, что низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности плазмы (ЛВП) связан с более высокой смертностью и клиническим ухудшением при ЛАГ [30]. В свою очередь Q.-H. Zhao и соавт. продемонстрировали, что уровень холестерина ЛВП в сыворотке может служить показателем тяжести заболевания и прогноза у пациентов с ИЛАГ [31].

Маркеры эндотелиальных клеток

Асимметричный диметиларгинин (ADMA)

ADMA является естественной аминокислотой и эндогенным ингибитором оксида азота (NO). В течение многих лет изучалась его роль при сердечно-сосудистых заболеваниях. ADMA образуется при метилировании остатков аргинина протеинаргининметилтрансферазой и последующем протеолизе, в то время как его элиминация достигается главным образом за счет деградации диметиларгининдиметиламиногидролазой. В исследовании S. Zhang и соавт. показано, что повреждение эндотелия может вызвать увеличение концентрации ADMA в плазме крови. Концентрация ADMA связана с уменьшением синтеза NO путем воздействия на сигнальный путь оксид азота/гуанозинмонофосфат (GMP) и возникающим вследствие этого повышением тонуса сосудов. Авторы утверждают, что при ЛАГ антиоксидантный потенциал уменьшается, и ADMA может быть полезным биомаркером при прогрессировании заболевания [32].

В более раннем исследовании G. Giannakoulas и соавт. показано, что ADMA может индуцировать дисфункцию легочного эндотелия посредством изменений экспрессии и активности коннексина-43 [33]. Коннексины представляют собой трансмембранные белки, которые образуют гемиканалы и щелевые соединения на клеточных мембранах, участвующие в переносе небольших сигнальных молекул между цитоплазмой, внеклеточным пространством и соединительными ячейками. Подавление экспрессии или функции коннексина-43 способствует закрытию ран кожных покровов, образованию грануляционной ткани и может облегчить рубцевание,

но механизмы недостаточно понятны. Как ADMA влияет на коннексины, еще предстоит изучить. В исследовании, проведенном C. Sanli и соавт., показано повышение концентраций ADMA у детей с врожденными пороками сердца. Необходимо проведение дополнительных проспективных клинических исследований, прежде чем признать ADMA как биомаркер ЛАГ [21].

Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы

Циркулирующие ангиогенные стимулирующие факторы, которые регулируют ангиогенез, также изучаются в качестве биомаркеров ЛАГ. R. Malhotra и соавт. исследовали концентрации растворимого эндоглина, растворимого сосудистого эндотелиального рецептора фактора роста 1-го типа (sVEGFR1), NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ) и других биомаркеров в периферической крови у 97 пациентов с ЛАГ. Авторы обнаружили, что концентрации эндоглина и sVEGFR1 были повышены. Авторы также изучали экспрессию эндоглина в микрососудистом эндотелии легочной ткани пациентов и обнаружили, что их экспрессия при ЛАГ была значительно увеличена [34]. S.L. Tiede и соавт. подтвердили эти результаты в своем исследовании, в которое вошли 76 пациентов с ЛАГ, но не нашли корреляции между sVEGFR1 или фактором роста плаценты с показателями гемодинамики, тестом с 6-минутной ходьбой и выживаемостью [35].

N. Al-Naamani и соавт. недавно показали, что более низкая активность исходного уровня фактора Виллебранда была связана с повышенным риском смерти или трансплантации легких у пациентов с ЛАГ [9]. R. Damico и соавт. исследовали связь мощного ангиостатического фактора эндостатина с тяжестью заболевания и смертностью больных с ЛАГ. Сывороточные концентрации эндостатина коррелировали с функциональным классом (ФК), снижением переносимости физической нагрузки и показателями гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца. Кроме того, эндостатин в сыворотке был определен как предиктор смерти [36].

В других исследованиях также продемонстрирована полезность циркулирующих ангиопоэтинов в качестве биомаркеров. Так, в исследовании P. Kümpers и соавт. показано, что концентрации ангиопоэтина-2 в крови коррелируют с ЛСС, и это делает данный биомаркер достоверным предиктором выживаемости больных с ЛАГ [37].

Ангиотензинпревращающий фермент, связанный с эндотелием легочных капилляров (PCEB-ACE)

Недавно показано, что активность PCEB-ACE может быть маркером функции легочного эндотелия

при нескольких заболеваниях, включая ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с диффузными заболеваниями соединительной ткани, и системную склеродермию без признаков ЛАГ [38, 39]. Более того, D. Langleben и соавт. недавно продемонстрировали, что пациенты, не отвечающие на лечение эпопростенолом, имели сниженную активность РСЕВ-АСЕ. И, напротив, активность РСЕВ-АСЕ не уменьшалась у пациентов с ответом на специфическую ЛАГ-терапию [40].

Маркеры воспаления

15-й фактор роста и дифференциации (GDF-15)

GDF-15 является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста мыши, в максимальных концентрациях наблюдается в печени взрослого человека. Это чувствительный к стрессу цитокин, который играет роль в регуляции воспаления во время болезни и повреждения тканей. N. Nickel и соавт. показали, что концентрации GDF-15 повышаются у пациентов с тканевой гипоксией, острым коронарным синдромом, легочной эмболией и у пациентов с ИЛАГ. Это увеличение концентрации GDF-15 может быть объяснено миокардиальным стрессом и, следовательно, может быть использовано в качестве показателя прогноза заболевания [41]. Авторы обнаружили, что GDF-15 улучшает прогностическую информацию, которую предоставляют более известные биомаркеры, такие как NT-proBNP, и измеряемые клинические показатели, такие как тест с 6-минутной ходьбой. Однако GDF-15 не является специфическим сердечно-сосудистым цитокином, поэтому его использование в качестве независимого биомаркера вызывает сомнения. Нужны дополнительные исследования, прежде чем можно будет установить его достоверную прогностическую значимость при ЛАГ.

Галектин-3

Галектин-3 секретируется макрофагами в ответ на механические и нейрогормональные стимулы. Он работает как эндокринный и паракринный фактор для стимуляции других макрофагов, фибробластов и воспалительных клеток. Показана прогностическая значимость определения галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью [42]. Это основано на его повышенных концентрациях у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, при которой, как считается, галектин-3 играет важную роль в ремоделировании сердца и фиброзе. Недавно В. Е. Fenster и соавт. изучали концентрации галектина-3 у пациентов с дисфункцией ПЖ и ЛАГ. У 15 пациентов с ЛАГ одновременно проводилась эхокардиография и измерялась концентрация в крови этого биомаркера. Была выявлена статистически значимая корреляция между морфологически-

ми изменениями ПЖ и концентрацией галектина-3. Концентрация последнего была повышена у всех пациентов с ЛАГ [43]. Галектин-3 играет ограниченную роль в ЛАГ при использовании в качестве единственного биомаркера. Его концентрация повышается у пациентов и с другими заболеваниями, включая почечную недостаточность, легочный и печеночный фиброз [44]. Тем не менее использование галектина-3 в сочетании с другими биомаркерами может представлять интерес при ЛАГ.

Остеопонтин (OPN)

Это еще один цитокин, концентрации которого повышаются при активации воспалительных или неопластических процессов. Данный цитокин активирует воспалительные клетки, включая макрофаги, макроциты и лимфоциты. В одном из исследований наблюдалось увеличение плазменных концентраций OPN у крыс с вызванной монокроталином ЛАГ, отвечающей на терапию [45]. Это открытие было подтверждено в исследовании J. M. Lorenzen и соавт. – у пациентов с ИЛАГ увеличивалась концентрация OPN. Определение концентрации OPN было особенно полезным для мониторинга реакции пациента на лечение [46]. J. M. Lorenzen и соавт. показали, что концентрация OPN коррелирует с физической нагрузкой, ФК и является независимым предиктором выживания. Поскольку повышение концентрации OPN не является специфическим для ИЛАГ, необходимы дополнительные исследования для определения преимуществ OPN в качестве прогностического биомаркера у этой категории пациентов.

Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF)

В недавно проведенном исследовании M. Le Hiress и соавт. обнаружено увеличение концентрации циркулирующего MIF в сыворотке пациентов с ЛАГ по сравнению с контролем, и это позволило сделать вывод о том, что причиной могут быть Т-лимфоциты. Кроме того, авторы обнаружили, что использование антагонистов MIF ISO-1 или анти-CD74-нейтрализующих антител в некоторых случаях приводит к исчезновению ЛГ у крыс и существенно снижает инфильтрацию воспалительными клетками [47]. K. Stefanantoni и соавт. недавно обнаружили значительно более высокие концентрации MIF и β -фактора роста стволовых клеток у пациентов с ИЛАГ и со вторичной по отношению к распространенному склерозу ЛАГ. Концентрации MIF у пациентов с ЛАГ прямо статистически значимо коррелировали с ФК по NYHA. Это указывает на то, что MIF можно использовать в качестве прогностического маркера у пациентов с ЛАГ [48].

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам

В клиническом исследовании Е. Özpelit и соавт. показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует с хорошо известными прогностическими маркерами при ЛАГ, такими как ФК по NYHA, концентрация BNP и систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) [49].

Хемокин СХС-лиганд-13 (CXCL13)

Хемокин СХС-лиганд-13 участвует в периваскулярном воспалении и ремоделировании легочных сосудов у пациентов с ИЛАГ. К. М. Olsson и соавт. исследовали, может ли CXCL13 также играть роль в патогенезе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) и могут ли сывороточные уровни CXCL13 служить биомаркерами при ИЛАГ и ХТЛГ. Повышенная экспрессия CXCL13 наблюдалась при легочных сосудистых поражениях пациентов с ИЛАГ и ХТЛГ, а повышенные концентрации его в сыворотке крови были обнаружены у пациентов и с ИЛАГ, и при ХТЛГ. Это позволило предположить потенциальную роль CXCL13 в патогенезе обоих заболеваний. Авторы пришли к выводу, что с учетом слабых ассоциаций между концентрацией CXCL13 в сыворотке крови и критериями тяжести заболевания и прогноза CXCL13 вряд ли станет многообещающим биомаркером при ИЛАГ и ХТЛГ [50]. В исследованиях показано, что у больных с ХТЛГ биохимическими маркерами могут быть повышение в плазме больных концентрации фибринопептида А, фактора VIII, фактора Виллебранда, эндотелина I и сосудистого фактора роста наряду со снижением уровня тромбомодулина [51].

МикроРНК (miRNAs)

МикроРНК представляют собой небольшие небелковые кодирующие гены, которые функционируют при замораживании РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. МикроРНК циркулируют в крови, и их концентрации могут быть отражением существующей сосудистой патологии. I. Sarrion и соавт. продемонстрировали роль miR23a, miR-130, miR-191, miR-204, miR-145, miR-27a, miR-328, miR-1-2, miR-199 и miR-744 в качестве потенциальных биомаркеров ИЛАГ. Из них miR-23a представляет особый интерес из-за его связи с легочной функцией. Считается также, что он регулирует транскрипцию генов, влияющих на прогрессирование ЛГ, включая рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, γ -коактиватор-1 α , которые в настоящее время изучаются как потенциальные биомаркеры при прогрессировании ЛГ [52]. При ЛГ у крыс R. Paulin и соавт. обнаружили, что концентрации α -фактора некроза опухоли в сыворотке крови постепенно увеличива-

лись со временем, в то время как концентрации miR-208 в сыворотке крови снижались, что отражало его концентрации в миокарде измененного ПЖ [53].

Биомаркеры, связанные с окислительным стрессом

Воспаление и окислительный стресс при ЛАГ характеризуются усилением перекисного окисления липидов и уменьшением антиоксидантной защиты [54].

F2-изопростаны

Поиск биомаркеров для ИЛАГ не ограничивается исследованием крови и сыворотки, изучаются также биомаркеры и в других биологических жидкостях. J.-L. Cracowski и соавт. определяли F2-изопростаны в образцах мочи 110 взрослых с ИЛАГ. Эти соединения считаются маркерами окислительного стресса, и его точный источник еще не подтвержден. Авторы обнаружили, что F2-изопростаны являются независимыми предикторами смерти в течение 3 лет у пациентов с ИЛАГ. Кроме того, сделан вывод, что определение F2-изопростанов в образцах мочи у детей с семейным анамнезом ИЛАГ в отсутствие симптомов может помочь в раннем выявлении ЛГ [55].

Окисленные липиды

Окисленные липиды, такие как гидроксизетокситраеновые (HETE) и гидроксиктадекадиеновые кислоты (HODE), играют роль в патогенезе сосудистых заболеваний. Недавно проведенное исследование показало, что повышенная экспрессия miR193 может привести к значительному снижению ДЛА [56]. Авторы изучали ЛГ у двух видов грызунов и обнаружили, что концентрации окисленных липидов в плазме, таких как HETE и HODE, при ЛГ были значительно увеличены. Анализ микроРНК показал, что miR193 был значительно снижен в легочной ткани и сыворотке у пациентов с ЛАГ и у грызунов с ЛГ. Обработка плазмы аполиipoproteinом А-I, миметическим пептидом 4F с повышенной экспрессией miR193 в легких уменьшала концентрации окисленных липидов и приводила к исчезновению ЛГ, ранее существовавшей у обоих видов грызунов. Авторы пришли к выводу, что А-I, миметический пептид 4F и microRNA-193-3p могут оказывать терапевтическое действие у пациентов с ЛАГ. Кроме того, окисленные липиды плазмы крови могут служить биомаркерами для ЛАГ. Обнаружены также значительно повышенные концентрации эйкозаноидов плазмы 9-HODE, 13-HODE, 5-HETE, 12-HETE и 15-HETE у пациентов с ЛАГ [57]. Исследование подтвердило мнение о предполагаемой роли окислительного стресса и воспаления в патофизиологии ЛАГ.

Биомаркеры, связанные с внеклеточным матриксом

С. Schumann и соавт. в 2010 г. проверили гипотезу о том, что плазменные концентрации матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2), ингибитора тканевой матричной металлопротеиназы-4 (ТИМР-4) и тенаскина С (ТНС) могут быть информативными в качестве биомаркеров для оценки тяжести ЛГ. В исследовании показано, что у пациентов с ЛГ значительно повышены концентрации ММР-2, ТИМР-4, ТНС и NT-proBNP. В частности, уровень ТИМР-4 был значительно повышен у пациентов с более высоким ФК по классификации NYHA, а также у пациентов с выраженной гипертрофией ПЖ [58]. М. Hessel и соавт. в 2009 г. обнаружили, что индуцированная монокроталином ЛГ и правожелудочковая недостаточность связаны со сбоем экспрессии гена миокардиального тенаскина С. Это приводит к повышению уровня тенаскина С в плазме крови. Статистически значимые корреляции плазменной концентрации ТНС в плазме с фракцией выброса ПЖ позволяют предположить, что тенаскин С является биомаркером правожелудочковой недостаточности, вызванной индуцированной ЛГ [59].

Летучие соединения в конденсате выдыхаемого воздуха при ЛАГ

Ж.К. Mansoor и соавт. сравнили конденсат выдыхаемого воздуха 30 здоровых людей и 27 пациентов с ИЛАГ III и IV ФК по NYHA. Обнаружено 62 вида

уникальных летучих органических соединений в контрольной группе, 32 вида уникальных летучих органических соединений в группе с ИЛАГ и 14 видов общих летучих органических соединений, выявленных в обеих группах. Шесть соединений значимо коррелировали с легочной гемодинамикой, такими важными в диагнозе ИЛАГ показателями, как ДЛАср, ЛСС или давление заклинивания ЛА [60].

Заключение

Несмотря на имеющийся ряд перспективных доклинических и клинических биомаркеров для диагностики и прогнозирования исходов у пациентов с легочной артериальной гипертензией, остаются проблемы валидации и корреляции с гемодинамическими параметрами. Для подтверждения диагностической и прогностической значимости перспективных биомаркеров необходимы большие клинические исследования и более чувствительные специфические анализы. Значительный интерес представляют потенциальные панели биомаркеров, так как отдельно взятый биомаркер может не предоставить всю необходимую информацию для конкретного пациента. Определение биомаркеров, имеющих диагностическую ценность для прогнозирования тяжести, прогрессирования заболевания и ответа на терапию, в простом анализе или конденсате выдыхаемого воздуха значительно может снизить затраты на лечение и улучшить прогноз легочной артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2014;86(9):4–23. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;86(9):4–23]
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation. 2000;102(8):865–70. DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.865
4. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal. 2006;27(12):1485–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi891
5. Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD. B-type Natriuretic Peptide and Amino-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison of Brain Natriuretic Peptides. Congenital Heart Disease. 2012;7(3):259–67. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00620.x
6. Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: natriuretic brain peptide as a marker of pulmonary hypertension. Pulmonology. 2013;3:31–5. [Russian: Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. Пульмонология. 2013;3:31–5]
7. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2006;98(4):525–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.061
8. Mauritz G-J, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P et al. Usefulness of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements for Determining Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2011;108(11):1645–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.025
9. Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(1):25–30. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-543OC
10. Zelniker T, Uhlmann L, Spaich S, Friedrich J, Preusch MR, Meyer FJ et al. Novel biomarkers for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Research. 2015;1(2):00008–2015. DOI: 10.1183/23120541.00008-2015

11. Sellitti DF, Koles N, Mendonça MC. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*. 2011;32(9):1964–71. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.013
12. Suga S. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993;133(6):3038–41. DOI: 10.1210/en.133.6.3038
13. Cargill RI, Barr CS, Coutie WJ, Struthers AD, Lipworth BJ. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax*. 1994;49(12):1247–9. PMID: 7878562
14. Kaiser R, Grottemeyer K, Lepper P, Stokes C, Bals R, Wilkens H. Associations of circulating natriuretic peptides with haemodynamics in precapillary pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*. 2015;109(9):1213–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.02.014
15. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., Gubaydulina R. Ya. Diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Pulmonology*. 2015;25(6):693–7. [Russian: Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н., Шарафутдинова Л. А., Губайдулина Р. Я. Диагностическая и прогностическая значимость N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных ХОБЛ с легочной гипертензией. Пульмонология. 2015;25(6):693-7]
16. Felker GM, Allen LA, Roscock SJ, Shaw LK, McMurray JVV, Pfeffer MA et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.067
17. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727545
18. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2010;15(3):37–40. PMID: 20959889
19. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2011;97(13):1054–60. DOI: 10.1136/hrt.2011.224857
20. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK et al. Cystatin C: A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension: Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014;19(4):583–9. DOI: 10.1111/resp.12259
21. Sanli C, Oguz D, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Kula S, Pasaoglu H et al. Elevated Homocysteine and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels in Pulmonary Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*. 2012;33(8):1323–31. DOI: 10.1007/s00246-012-0321-9
22. Ozerol IH, Pac FA, Ozerol E, Ege E, Yologlu S, Temel I et al. Plasma endothelin-1, homocysteine and serum nitric oxide values in patients with left-to-right shunt. *Indian Heart Journal*. 2004;56(6):653–7. PMID: 15751522
23. Vélez-Martínez M, Ayers C, Mishkin JD, Bartolome SB, García CK, Torres F et al. Association of Cardiac Troponin I With Disease Severity and Outcomes in Patients With Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(12):1812–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.036
24. Völkens M, Rohde D, Zelniker T, Weiss CS, Giannitsis E, Katus HA et al. High-sensitive Troponin T increase after exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(1):28. DOI: 10.1186/1471-2466-13-28
25. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I et al. Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(14):1525–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.038
26. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(11):1426–34. DOI: 10.1164/rccm.201003-0415OC
27. Silva Marques J, Martins SR, Calisto C, Gonçalves S, Almeida AG, de Sousa JC et al. An exploratory panel of biomarkers for risk prediction in pulmonary hypertension: Emerging role of CT-proET-1. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(12):1214–21. DOI: 10.1016/j.healun.2013.06.020
28. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P et al. Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.025
29. Kolditz M, Seyfarth H-J, Wilkens H, Ewert R, Bollmann T, Dinter C et al. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung*. 2015;193(6):901–10. DOI: 10.1007/s00408-015-9802-y
30. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):661–8. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC
31. Zhao Q-H, Peng F-H, Wei H, He J, Chen F-D, Di R-M et al. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels as a Prognostic Indicator in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):433–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042
32. Zhang S, Yang T, Xu X, Wang M, Zhong L, Yang Y et al. Oxidative stress and nitric oxide signaling related biomarkers in patients with pulmonary hypertension: a case control study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(1):50. DOI: 10.1186/s12890-015-0045-8
33. Giannakoulas G, Mouratoglou S-A, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):618–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.156
34. Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Zamanian RT, Zimmerman P, Schmidt JW, Deng DY et al. Circulating Angiogenic Modulatory Factors Predict Survival and Functional Class in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2013;3(2):369–80. DOI: 10.4103/2045-8932.110445
35. Tiede SL, Gall H, Dörr O, Guilherme M dos S, Troldi C, Liebetrau C et al. New potential diagnostic biomarkers for pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1390–6. DOI: 10.1183/13993003.00187-2015
36. Damico R, Kolb TM, Valera L, Wang L, Houston T, Tedford RJ et al. Serum Endostatin Is a Genetically Determined Predictor of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(2):208–18. DOI: 10.1164/rccm.201409-1742OC
37. Kümpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2010;31(18):2291–300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226
38. Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, Hirsch A, Baron M, Senécal J-L et al. Pulmonary capillary endothelial metabolic dysfunction: Severity in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(4):1156–64. DOI: 10.1002/art.23405
39. Orfanos SE, Psevdi E, Stratigis N, Langleben D, Catravas JD, Kyriakidis M et al. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(4):902–11. DOI: 10.1002/1529-0131(200104)44:4<902::AID-ANR147>3.3.CO;2-0
40. Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, Schlesinger RD, Hirsch AM, Blenkhorn F et al. Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial

- Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(2):154–6. DOI: 10.7326/M14-1402
41. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U et al. Growth Differentiation Factor-15 in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(5):534–41. DOI: 10.1164/rccm.200802-2350C
 42. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1249–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053
 43. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK et al. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart and Vessels*. 2016;31(6):939–46. DOI: 10.1007/s00380-015-0691-z
 44. Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;351(2):336–43. DOI: 10.1124/jpet.114.218370
 45. Nadadur RD, Umar S, Wong G, Eghbali M, Iorga A, Matori H et al. Reverse right ventricular structural and extracellular matrix remodeling by estrogen in severe pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(1):149–58. DOI: 10.1152/jap-physiol.01349.2011
 46. Lorenzen JM, Nickel N, Krämer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM et al. Osteopontin in Patients With Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2011;139(5):1010–7. DOI: 10.1378/chest.10-1146
 47. Le Hissess M, Tu L, Ricard N, Phan C, Thuillet R, Fadel E et al. Proinflammatory Signature of the Dysfunctional Endothelium in Pulmonary Hypertension. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor/CD74 Complex. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(8):983–97. DOI: 10.1164/rccm.201402-0322OC
 48. Stefanantoni K, Sciarra I, Vasile M, Badagliacca R, Poscia R, Pendolino M et al. Elevated serum levels of macrophage migration inhibitory factor and stem cell growth factor β in patients with idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Reumatismo*. 2015;66(4):270–6. DOI: 10.4081/reumatismo.2014.774
 49. Özpelit E, Akdeniz B, Özpelit ME, Tas S, Bozkurt S, Tertemiz KC et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2015;43(5):661–71. DOI: 10.1177/0300060515589394
 50. Olsson KM, Olle S, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Lerch C et al. CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Research*. 2016;17(1):21. DOI: 10.1186/s12931-016-0336-5
 51. Shaidakov E. V., Yevlakhov V. I. Role of endothelium in pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Angiology and vascular surgery*. 2016;22(1):22–6. [Russian: Шайдаков Е. В., Евлахов В. И. Роль эндотелия в патогенезе хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):22–6]
 52. Sarrion I, Milian L, Juan G, Ramon M, Furest I, Carda C et al. Role of Circulating miRNAs as Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Relevance of miR-23a. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:792846. DOI: 10.1155/2015/792846
 53. Paulin R, Sutendra G, Gurtu V, Dromparis P, Haromy A, Provencher S et al. A miR-208–Mef2 Axis Drives the Decompensation of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*. 2015;116(1):56–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303910
 54. Reis GS, Augusto VS, Silveira APC, Jordão AA, Baddini-Martinez J, Neto OP et al. Oxidative-Stress Biomarkers in Patients with Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2013;3(4):856–61. DOI: 10.1086/674764
 55. Cracowski J-L, Degano B, Chabot F, Labarère J, Schwedhelm E, Monneret D et al. Independent Association of Urinary F2-Isoprostanes With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012;142(4):869–76. DOI: 10.1378/chest.11-1267
 56. Sharma S, Umar S, Potus F, Iorga A, Wong G, Meriwether D et al. Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide 4F Rescues Pulmonary Hypertension by Inducing MicroRNA-193-3p. *Circulation*. 2014;130(9):776–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007405
 57. Ross DJ, Hough G, Hama S, Aboulhosn J, Belperio JA, Saggari R et al. Proinflammatory High-Density Lipoprotein Results from Oxidized Lipid Mediators in the Pathogenesis of Both Idiopathic and Associated Types of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2015;5(4):640–8. DOI: 10.1086/683695
 58. Schumann C, Lepper PM, Frank H, Schneiderbauer R, Wibmer T, Kropf C et al. Circulating biomarkers of tissue remodelling in pulmonary hypertension. *Biomarkers*. 2010;15(6):523–32. DOI: 10.3109/1354750X.2010.492431
 59. Hessel M, Steendijk P, den Adel B, Schutte C, van der Laarse A. Pressure Overload-induced Right Ventricular Failure is Associated with Re-expression of Myocardial Tenascin-C and Elevated Plasma Tenascin-C Levels. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2009;24(3–4):201–10. DOI: 10.1159/000233246
 60. Mansoor JK, Schelegle ES, Davis CE, Walby WF, Zhao W, Aksenov AA et al. Analysis of Volatile Compounds in Exhaled Breath Condensate in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95331. DOI: 10.1371/journal.pone.0095331

Поступила 29.01.19 (Received 29.01.19)