

УДК: 616.1/.4.001.004.14

Н.В. МАЛЯРСЬКА¹, к. мед. н., доцент; М.А. КАЛІНІЧЕНКО²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;²КЗ «Центр ПМСД №10» м. Запоріжжя/

Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря

Резюме

Ендотеліальна дисфункція на сьогодні є одним із предикторів розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, що вимагає уваги лікаря-клініциста та призначення лікування. Проаналізовано доказову базу щодо використання екстракту гінкго білоба у лікуванні ендотеліальної дисфункції. Обґрунтовано доцільність призначення комплексного лікарського засобу Вазавітал® як на клінічній, так і на преклінічній стадії ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, екстракт гінкго білоба, бджолине обніжжя, вітамінний комплекс, Вазавітал®

Незважаючи на титанічні зусилля сучасної теоретичної та практичної медицини, серцево-судинні захворювання залишаються домінуючою хронічною патологією в більшості країн світу, яка є основною причиною смерті та інвалідизації населення (WHO, 2014). Регулярно спостерігаючи хворих з цілим комплексом стереотипних порушень з боку серця та судин, лікар-практик приходиться до висновку про певну спільність, спорідненість їх патогенезу. На сьогодні одним із найважливіших чинників запуску та прогресування серцево-судинного континууму вважають дисфункцію ендотелію.

Фізіологічна роль ендотелію та ендотеліальна дисфункція

Анатомічно ендотелій представлений моношаром плоских клітин мезенхімального походження, що укриває внутрішню поверхню кровоносних, лімфатичних судин та порожнин серця. Однак ендотелій – це не просто бар'єр або фільтр. Згідно з сучасними уявленнями, сукупність клітин ендотелію утворює гігантський паракринний орган масою 1,5–1,8 кг та загальною площею близько 600 м², що представлений у всіх структурах організму людини (Білецький С.В., 2008). Саме ендотелій відіграє провідну роль у тонкій регуляції рівноважного стану протилежних процесів:

- вазоконстрикція/вазодилатація (тонус судин);
- синтез/інгібування факторів судинної проліферації (ріст та анатомічна будова судин);
- синтез/інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів (гемостаз);
- прозапальні/протизапальні фактори (місцеве запалення) (Бувацьцев В.І., 2003).

Вищенаведені функції ендотелію виконує шляхом продукції

цілому ряду біологічно активних речовин, що можуть чинити протилежний вплив. Зокрема, відомими вазоконстрикторами ендотеліального походження є ендотелін-1, ангіотензин II, уротензин II, простагландини H₂ та G₂, тромбоксан A₂, супероксид-аніон, а вазодилаторами – оксид азоту NO, простациклін, брадікінін, гістамін, ендотеліозалежний фактор гіперполяризації; модуляторами судинного росту – ендотеліальний фактор росту (ЕФР), фактор росту фібробластів, гепариноподібний інгібітор росту; модуляторами адгезії лейкоцитів – Е-селектин, Р-селектин, внутрішньоклітинна молекула адгезії ICAM-1, судинно-клітинна молекула адгезії VCAM-1; регуляторами тромбозу та гемостазу – фактор Віллебранда, тромбомодулін, тканинний активатор плазміногену та його специфічний інгібітор (Іванов С.Н. та співавт., 2007; Кравчун Н.О., Чернявська І.В., 2016). З іншого боку, ендотелій, займаючи бар'єрне положення, чутливий до впливу як механічних (гідростатичний тиск крові, напруження зсуву), так і гуморальних чинників (тромбоцитарні фактори – серотонін, АДФ, тромбопластин та інші; продукти вільнорадикального окиснення ліпідів, цитокіни, токсини, ацетилхолін, катехоламіни тощо) (Чазова І.Є. та співавт., 2000).

В здоровому організмі переважають вазодилатуючий, антикоагулянтний та протизапальний впливи ендотелію (Іванов С.Н. та співавт., 2007). Натомість відомо чимало факторів, що порушують адекватне функціонування ендотелію: вікові зміни («старіння судин»), ішемія та гіпоксія тканин, артеріальна гіпертензія, пошкодження вільними радикалами, дисліпопротеїнемія, гіперкаліємія, гіпергомоцистеїнемія, цитокиновий дисбаланс, цукровий діабет, різноманітні інтоксикації (паління, солі важких металів, хронічна ниркова або печінкова недостатність тощо) (Гайса Н.Н., 2015; Корж О.М., 2003).

Результатом їхнього впливу є пошкодження ендотелію та розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), яку визначають як дисба-

ланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів – з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого боку (Абрагамович О.О., 2008; Бувальцев В.І., 2003). Доведена провідна роль ЕД в розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету, еректильної дисфункції, хронічної ниркової недостатності, нефротичного синдрому. Деякі автори пов'язують вікове зниження пам'яті, фізичної активності саме з ЕД (Хіе Л., 2003; Xydakis D., 2003)

Найбільш вивченою на сьогоднішній день вазодилатуючою молекулою ендотеліального походження залишається оксид азоту (ІІ) NO. Він викликає релаксацію гладеньких м'язів медії дистальніше місця продукції (Іванов С.Н. та співавт., 2007). NO синтезується сімейством ферментів NO-синтаз з амінокислоти L-аргініну (в фізіологічних умовах) або з молекул фармакологічно активних нітратів (нітрогліцерин, ізосорбід дінітрат або мононітрат, нітропрусид натрію тощо) (Bredt D.S., 1999). Час життя молекули NO становить декілька секунд, але їй притаманна висока здатність до проникнення через клітинні мембрани, що зумовлює її високу придатність для ауто- та паракринної регуляції. Відзначимо, що оксид азоту продукується майже всіма типами живих організмів – тваринами, рослинами, грибами і навіть бактеріями, що дає підставу вважати NO універсальним біологічним газотрансмітером, ефект якого реалізується через підвищення рівня внутрішньоклітинного цГМФ (Roszeg T., 2012). Встановлено, що в організмі людини NO також пригнічує проліферацію гладеньких м'язів судин, попереджуючи васкулярне ремоделювання та прогресування атеросклерозу, має антиоксидантний вплив, зменшує окиснення ліпопротеїдів низької густини в субендотелії, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію та проникнення моноцитів з току крові до медіального слою. Таким чином, NO слід визнати універсальним ангіопротективним фактором (Бувальцев В.І., 2003; Lasher T.F. et al., 1993).

Нормально функціонуючий ендотелій характеризується певною базальною секрецією NO, що підтримує базальний тонус судин (Esther C.R., 1997). Утворення NO активується у відповідь на механічне розтягнення стінок судин, вплив ацетилхоліну, адренемедуліну, гістаміну, брадикініну та АТФ. І навпаки – зниження напруги зсуву периферичних ендотеліальних клітин при погіршенні функції лівого шлуночка серця (серцева недостатність) сприяє зниженню активності NO-синтази. Пригнічення ефектів NO також спостерігається при оксидативному стресі (оксид азоту легко інактивується вільними радикалами), надлишку сильних вазоконстрикторів (ендотелін-1, ендопероксида, ангіотензин ІІ, уротензин ІІ тощо), фактора некрозу пухлини (Кравчун Н.О., Чернявська І.В., 2016), а також при зниженні внутрішньоклітинних запасів L-аргініну (Корж О.М., 2003). В якості компенсаторної реакції за умови нестачі утворення NO ендотелій підвищує продукцію інших вазодилататорів (Білецький С.В., Білецький С.С., 2008).

Серед агентів з вазоконстрикторною дією найбільш дослідженими є пептиди з сімейства ендотелінів. Так, ендотелін-1 є одним із потужних вазоконстрикторних агентів – він у 100 разів більш активний, ніж ангіотензин ІІ (Сторожаков В.І. та співавт., 2003). У підвищених концентраціях він викликає стійкий спазм та подальшу проліфера-

цію гладеньких м'язів медії (Chen Y. et al., 2006). Вазоконстрикторний ефект ендотеліну-1 призводить до підвищення периферичного опору, зокрема, судин серця, мозку та нирок, сприяє дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Тому цей пептид відіграє важливу роль в патогенезі багатьох серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань (Кравчун Н.О., Чернявська І.В., 2016).

Оцінка ендотеліальної дисфункції в практиці сімейного лікаря та основні напрями її лікування

Виходячи з вищесказаного, найбільш доцільною вбачається рання діагностика ЕД на субклінічному етапі. Проте, на жаль, досі немає практичної можливості безпосередньо визначати продукцію оксиду азоту NO ендотелієм, зважаючи на надкороткий термін життя цієї молекули. В експериментальних роботах використовують ангіографічне або доплерографічне дослідження плечової артерії з інфузією ацетилхоліну або серотоніну (Бувальцев В.І., 2003).

Неінвазивною та більш реалістичною є проба з реактивною післяоклюзійною гіперемією, що потребує використання сучасного ультразвукового або інфрачервоного датчика (Гайса Н.Н., 2015). В якості біохімічних маркерів ЕД запропоновано визначення сироваткової концентрації прокоагулянтного фактора фон Віллебранда, рівень якого тісно корелює з поширеністю ендотеліального ураження (Boneu B. et al., 1975); тканинного активатора плазміногену та його інгібітора, тромбомодуліну (Blann A.D., Tarberner D.A., 1995).

Цілоком зрозуміло, що на теперішній час сімейному лікарю-практику залишається лише передбачати факт наявності ЕД за даними анамнезу або у випадку маніфестування одного з маркерних захворювань (ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, церебральний атеросклероз, облітеруючий атеросклероз судин кінцівок тощо). Доведено, що порушення функції ендотелію відбувається генералізовано (Perficone F. et al., 2001), саме тому ЕД є предиктором необхідності призначення більш агресивної або комбінованої терапії для зниження ризику серцево-судинних ускладнень (Heitzer T. et al., 2001).

Немедикаментозні заходи при ЕД передбачають припинення паління та зловживання алкоголем, боротьбу з ожирінням, обмеження вживання жирної їжі (метаболізм ліпідів супроводжується утворенням надлишку активних форм кисню, що інактивують оксид азоту) та кухарської солі (гіпернатріємія призводить до зниження вазореактивності периферичних судин). Рекомендованими є дозовані фізичні навантаження, вживання продуктів, багатих на антиоксиданти (зокрема, вітаміни С та Е) (Іванов С.М. та співавт., 2007; Кравчун Н.О., Чернявська І.В., 2016).

Серед медикаментозних способів зменшення ЕД слід відзначити корекцію факторів ризику (стабілізація артеріального тиску, усунення гіперхолестеринемії, гіперглікемії, гіпергомоцистеїнемії тощо), призначення активаторів системи L-аргінін/NO/гуанілатциклаза (L-аргінін, нітрозотіол, нітропрусид натрію та інші), селективного блокатора β-адренорецепторів небіволулу, інгібіторів АПФ в невеликих дозах (зокрема квінаприлу), статинів (Іванов С.М. та співавт., 2007).

Альтернативні можливості медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції

Стратегія превентивного, раннього лікування ЕД вимагає залучення медикаментів з мінімальними побічними ефектами та найкращою переносимістю. Гідне місце серед таких посідають рослинні препарати, що містять стандартизований екстракт гінґго білоба (EGb).

Основні діючі речовини EGb – це флавонолікозиди (кверцетин, кемферол, ізорамнетин) та терпенлактони (гінґголіди А, В, С і білобалід). Сприятливий вплив EGb при ендотеліальній дисфункції реалізується, перш за все, за рахунок інгібування цАМФ- та цГМФ-фосфодіестераз в гладеньких міоцитах судин (Бурчинський С.Г., 2012). Таким чином, екстракт гінґго потенціює внутрішньоклітинні ефекти оксиду азоту NO, зменшуючи швидкість розщеплення пулу цГМФ фосфодіестеразами, без виснаження запасів L-аргініну в ендотеліоцитах. В роботах деяких авторів було показано пряме зростання експресії ендотеліальної NO-синтази в результаті лікування екстрактом гінґго (Kolfermann A. et al., 2007).

Антиоксидантні властивості EGb, що є безумовно корисними в лікуванні ЕД, підтверджено численними клінічними дослідженнями. Реалізуються вони як безпосередньо (флавоноїди гінґго є потужними скавенджерами вільних радикалів), так і непрямим шляхом – за рахунок активації ферментів супероксиддисмутази, каталази та глутатіонового каскаду (Кузнецова С.М., Шульженко Д.В., 2015). Не меншої уваги заслуговує й антитромбоцитарна активність екстракту гінґго. Доведено, що гінґголід В є найпотужнішим природним інгібітором фактора агрегації тромбоцитів (Bourgain R.H. et al., 1987). Таким чином, EGb гальмує реалізацію протромботичних ефектів, що превалюють при дисфункції та пошкодженні ендотеліоцитів.

В експериментальному дослідженні Wu Y. та співавторів (2007) за допомогою сучасної УЗД-апаратури показано, що у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) прийом екстракту гінґго (120 мг на добу) зумовлює достовірне зростання швидкісних показників кровотоку в лівій коронарній артерії, а також у плечовій артерії, полегшення ендотеліозалежної вазодилатації. У подальшому тими ж науковцями було встановлено, що в результаті прийому EGb (120 мг на добу) у пацієнтів з ІХС спостерігається статистично значуще зростання концентрації оксиду азоту (NO) та зниження рівня ендотеліну-1 (ET-1), а також вірогідне зростання індексу NO/ET-1 ($p < 0,01$). Це переконливо свідчить про регрес ендотеліальної дисфункції.

Zhou W. та співавтори (2006) отримали експериментальні дані про те, що екстракт гінґго білоба ефективно запобігає гомоцистеїн-індукованій ЕД. Доведено, що під впливом гомоцистеїну значно погіршується не тільки ендотеліозалежна релаксація судин, а й зростає утворення супероксид-аніону, вірогідно зменшується експресія мРНК ендотеліальної NO-синтази. На фоні превентивного прийому EGb вказаних негативних змін вдалося уникнути. В іншому дослідженні (Shen J.Y. et al., 2007) вивчалася гостре гіпоксичне пошкодження ендотеліоцитів. У групі, що попередньо отримувала екстракт гінґго, спостерігалася вірогідне зниження швидкості апоптозу клітин ендотелію та експресії мРНК ендотеліну-1 порівняно з групою контролю. В роботі Ou H.C. та співавторів

(2013) показано протективний дозозалежний вплив EGb на хронічне місцеве запалення судинної стінки, що індуковане окисленими формами ліпопротеїдів низької густини.

Наведені дані беззаперечно свідчать про те, що екстракт гінґго білоба є повноцінним коректором ендотеліальної дисфункції, причому як на етапі функціональних, так і на етапі структурних змін судинної стінки.

З метою лікування ЕД автори використовують комплексний вітчизняний лікарський препарат Вазавітал[®], розробником якого є ТОВ «Українська фармацевтична компанія». Він містить стандартизований екстракт листа гінґго білоба від французького виробника «Naturex» (40 мг/капс.), а також бджолиний пилок-обніжжя (60 мг/капс.) та комплекс вітамінів: В₁ (1 мг/капс.), В₂ (1 мг/капс.), В₆ (1 мг/капс.), рутин (20 мг/капс.), аскорбінову (30 мг/капс.) та нікотинову (17 мг/капс.) кислоти.

Бджолине обніжжя, яке називають ще «еліксиром молодості», є унікальною складовою препарату Вазавітал[®], що суттєво доповнює та розширює спектр захисних ефектів EGb. На сьогоднішній день в складі пилку-обніжжя ідентифіковано більше 240 біологічно активних речовин, серед яких 16 вітамінів, 18 амінокислот (в тому числі всі незамінні, включаючи L-аргінін), 28 мікроелементів (в тому числі селен), ферменти, коферменти та інші речовини). Згадані компоненти, з одного боку, виконують функції «пастки» для вільних радикалів (в тому числі активних форм кисню, що здатні зв'язувати та інактивувати NO), попереджують розвиток оксидативного стресу; з іншого боку, вони забезпечують субстрат для синтезу клітинних мембран та відновлення ендотеліоцитів. Слід додати, що бджолине обніжжя чинить виражений протиастенічний ефект, що підвищує комплаєнс пацієнта, надає йому розуміння необхідності та доцільності прийому препарату Вазавітал[®], мотивує до подальшої співпраці з лікарем.

Комплекс вітамінів у складі Вазавіталу[®] гарантує їх надходження до організму під час активної фази саногенетичного лікування, що передбачає, зокрема, повноцінну репарацію та регенерацію пошкоджених ендотеліоцитів. За рахунок наявності комплексу вітамінів групи В (В₁, В₂, В₆) у поєднанні з потужними антиоксидантами екстракту гінґго та бджолиного обніжжя Вазавітал[®] є ефективним засобом у боротьбі з гіпергомоцистеїнемією та її наслідками. Як відомо, гомоцистеїн є непротеїногенною амінокислотою, що синтезується в організмі людини з метіоніну та виступає незалежним чинником розвитку атеросклерозу у зв'язку з наявністю прямої ендотеліотоксичної дії (Zhou W. et al., 2006). Гіпергомоцистеїнемія сприяє швидкому розвитку судинних ускладнень цукрового діабету, фатальних артеріальних та венозних тромбозів, а також прискорює перебіг нейродегенеративних захворювань (наприклад хвороби Альцгеймера). Таким чином, Вазавітал[®] надає можливість комплексної терапії цього патологічного стану.

Інші складові Вазавіталу[®] – аскорбінова, нікотинова кислоти та рутин – здатні стабілізувати клітинні мембрани, також мають антиоксидантний вплив, укріплюють базальну мембрану ендотеліоцитів та беруть участь у синтезі різноманітних речовин з протективною дією. Зауважимо, що рутин є потужним антиоксидантом не лише за рахунок хімічної структури (флавонове ядро), але й за рахунок захисного впливу на молекули аскорбінової кислоти.

Виходячи з даних досліджень, що наведені вище, за наявності предикторів безсимптомної ендотеліальної дисфункції (обтяжений

анамнез, субклінічне атеросклеротичне ураження магістральних судин, ожиріння II–III ступеня, тривале тютюнопаління, робота у забрудненому середовищі, хронічні запальні процеси з частими загостреннями тощо) автори призначають Вазавітал® по 1 капсулі 3 рази на добу під час їжі, курсом 1–2 місяці, двічі–тричі на рік. За наявності клінічних ознак церебрального атеросклерозу та/або оклюзійно-стенотичного ураження інших артерій, хвороби або синдрому Рейно, цукрового діабету, доведеної артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок тривалість курсу лікування збільшується до 3–4 місяців, його рекомендовано проводити 2 рази на рік.

Висновки

1. Ендотеліальна дисфункція розвивається внаслідок клінічного або субклінічного ураження ендотелію судин і є дисбалансом між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів відповідно.

Резюме

Эндотелиальная дисфункция как универсальный предиктор развития сердечно-сосудистой патологии и возможности ее коррекции в практике семейного врача

Н.В. Мальярская¹, Н.А. Калиниченко²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; ²КУ «Центр ПМСП №10», Запорожье

Эндотелиальная дисфункция сегодня выступает одним из предикторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, она требует внимания врача-клинициста и соответствующего лечения. Проанализирована доказательная база по использованию экстракта гинкго билоба в лечении эндотелиальной дисфункции. Обоснована целесообразность назначения комплексного лекарственного средства Вазавитал® как на клинической, так и на преклинической стадии эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, экстракт гинкго билоба, пчелиная пыльца-обножка, витаминный комплекс Вазавитал®

2. Ендотеліальну дисфункцію визнано одним із провідних факторів розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету, еректильної дисфункції, хронічної ниркової недостатності, нефротичного синдрому.

3. Одним із новітніх напрямів терапевтичного впливу на серцево-судинні захворювання є рання корекція ендотеліальної дисфункції. Всебічний лікувальний вплив без виснаження внутрішніх резервів ендотелію спостерігається у препаратів екстракту гінкго білоба.

4. Комплексний препарат Вазавітал® містить не лише екстракт гінкго білоба, а й бджолиний пилок-обніжка та комплекс вітамінів, які значно підсилюють протективну дію один одного за рахунок потенціювання антиоксидантних властивостей та усунення гіпергомоцистеїнемії.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular disease and the possibility of its correction in the family doctor's practice

N. V. Malyarska¹, M. A. Kalinichenko²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ²Primary medical healthcare centre #10, Zaporizhzhia

Endothelial dysfunction is one of the predictors of the development and progression of cardiovascular disease that requires attention clinician and appropriate treatment. It was analyzed the evidence base for the use of ginkgo biloba extract in the treatment of endothelial dysfunction. It was substantiated the expediency of appointment of complex drug Vazavital® both clinical and preclinical stage to endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, ginkgo biloba extract, bee pollen, vitamin complex, Vazavital®