

Л.В. Распутіна, д.м.н., професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Вінницького національного медичного університету

EVA-синдром — раннє старіння судин при артеріальній гіпертензії



Л.В. Распутіна

Сьогодні в рамках оцінки чинників ризику серцево-судинних (СС) захворювань дедалі більший інтерес наукового світу прикутий до ендотелію та його функції. Ендотелій уражається насамперед унаслідок артеріальної гіпертензії (АГ), це проявляється розвитком його дисфункції та морфологічною перебудовою артеріальної стінки. Добре відомо, що з віком підвищується судинна жорсткість, що пов'язують зі зниженням в артеріальній стінці вмісту еластину та підвищенням кількості колагену [2-4]. У разі АГ перебіг цих процесів значно прискорюється – судинний вік починає випереджати хронологічний (паспортний). Тому дедалі більше науковців для опису функціонального та морфологічного стану серцево-судинної системи використовують термін «синдром раннього старіння судин», або EVA-синдром (early vascular aging), як модель старіння судин, яка більш точно відображає структурні та функціональні зміни, що відбуваються в організмі в міру його старіння [1].

Артеріальна гіпертензія як головний чинник раннього старіння судин

Синдром раннього старіння судин (early vascular aging, EVA-синдром) – концепція, котра характеризується передчасними змінами в структурі та функції артерії (поява її жорсткості), що імітують наслідки фізіологічного старіння. Уперше цей термін з'явився в науковій літературі у 2008 році, прийшовши на зміну розкритикованій концепції метаболічного синдрому (МС). Формування EVA-синдрому пов'язують із комплексним впливом СС-чинників, чинників навколишнього середовища, генетичної схильності тощо (рис. 1) [9]. Проте важливо розуміти, що EVA-синдром – лише один бік медалі, оскільки на сьогодні відомо: деякі особи можуть мати нормальний тип старіння судин (normal vascular aging), коли показники артеріальної жорсткості відповідають паспортному віку людини, чи аномальну низьку артеріальну жорсткість для їхнього віку та статі – супернормальне судинне старіння (supernova), коли жорсткість артерій відповідає показникам молодшого хронологічного віку (рис. 2) [10, 11].

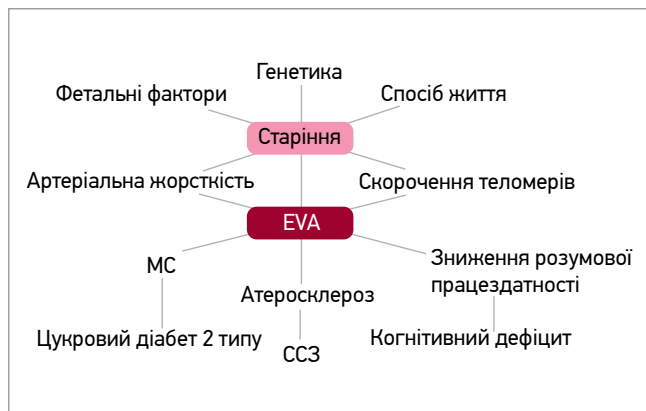


Рис. 1. Чинники раннього судинного старіння [13]

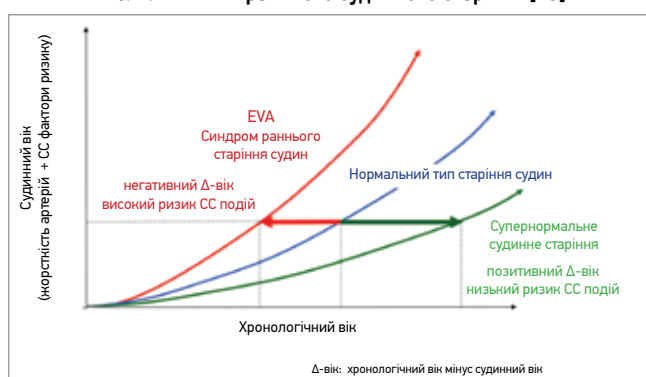


Рис. 2. Судинний вік і профіль серцево-судинного ризику (адаптовано з Bruno et al., 2020)

Нині вік вважається одним із ключових чинників ризику СС-захворювань, оскільки специфічні патофізіологічні механізми, які лежать в основі цих хвороб, нашаровуються на змінений процесом старіння серцевий і судинний субстрат. Таким чином, EVA-синдром розглядають як ключову проблему у формуванні несприятливого прогностичного профілю в осіб із СС-захворюваннями. При цьому старіння судин, що супроводжується підвищенням їхньої жорсткості та погіршенням еластичних властивостей, вважають фізіологічним лише тоді, коли такі зміни відповідають віку людини.

Найбільш вагомою причиною розвитку EVA-синдрому вважають АГ. Слід зазначити, що АГ небезпечна не стільки

самим зростанням значень артеріального тиску, скільки сукупним ураженням органів-мішеней, у першу чергу ендотелію та судинної стінки, а в подальшому – нирок, сітківки, серця, головного мозку тощо. Саме з ендотеліальною дисфункцією (ЕД) пов'язують розвиток прискореного ремоделювання судин, що призводить до патологічної перебудови артеріального судинного русла з подальшим підвищенням ризику несприятливих СС-подій. Насамперед спостерігається підвищення артеріальної жорсткості, пульсового тиску та швидкості поширення пульсової хвилі, що є наслідком морфологічних змін в артеріальній стінці. Також важливе значення в патогенезі ушкодження судинної стінки мають процеси глікування білків судинної стінки кінцевими продуктами гліколізу, порушення нейронного контролю діяльності судинної стінки, зниження продукції оксиду азоту (NO) та розвиток оксидативного стресу, локальне й периваскулярне запалення. Відтак, судинний вік являє собою маркер кумулятивної дії чинників ризику та загального інтегрального показника розвитку багатьох хронічних захворювань, у т. ч. СС-захворювань.

Ендотеліальна дисфункція як ключова причина судинного старіння

Загальновідомо, що стан артерій безпосередньо залежить від стану ендотелію. Анатомічно ендотелій являє собою моношар плоских клітин мезенхімального походження, що укриває внутрішню поверхню кровоносних, лімфатичних судин і порожнини серця. Однак ендотелій – не лише фільтр і бар'єр. Згідно із сучасними уявленнями, сукупність усіх клітин ендотелію утворює гігантський паракринний орган масою 1,5-1,8 кг і загальною площею $\approx 600 \text{ м}^2$, представлений у всіх структурах організму людини; він виконує низку важливих функцій, включно з регуляцією тонуусу та проникності судин, їхнього росту й регенерації, гемостазу, імунних реакцій тощо (рис. 3).



Рис. 3. Функції ендотелію

Зазначені функції реалізуються шляхом продукції різних паракринних факторів, у т. ч.:

- ✓ таких, що регулюють тонус судин: ендотеліальний фактор релаксації (EDRF), ендотеліальний фактор контракції (EDCF), ендотеліальний гіперполяризувальний фактор (EDHF);

- ✓ медіаторів запалення: молекула міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1), молекула адгезії судинних клітин 1 типу (VCAM-1), ядерний фактор каппа В (NF- κ B);

- ✓ факторів росту: фактор росту ендотелію судин (VEGF) і трансформувальний фактор росту- β (TGF- β).

Важливо підкреслити, що ключову роль у підтримці здоров'я ендотелію має NO, який продукується ендотеліальними клітинами за допомогою синтази NO (NOS). NO відіграє важливу роль у реалізації багатьох ендотеліальних функцій, забезпечуючи підтримку еластичності артерій, стимулюючи вазоконстрикцію та вазодилатацію, перешкоджаючи адгезії тромбоцитів і лейкоцитів. Водночас NO стримує проліферацію

гладком'язових клітин і в такий спосіб запобігає потовщенню стінки артерії. Отже, без достатньої кількості NO ендотелій не може нормально функціонувати [14].

Найрозповсюдженішою причиною недостатності NO є ЕД, зумовлена несприятливими факторами (наприклад, вік, куріння, дисліпідемія тощо) і надмірним підвищенням гідростатичного тиску в судині (тобто АГ). Слід зазначити, що ЕД являє собою системний патологічний стан, зумовлений зниженням активності NOS і біодоступності NO, що проявляється дисбалансом секретованих ендотелієм паракринних факторів. ЕД характеризується зниженням ендотеліозалежної вазодилатації, зменшенням фібринолітичної активності, надвищенням факторів росту, підвищеною експресією молекул адгезії та прозапальних медіаторів, надмірною генерацією реактивних форм кисню (ROS) із розвитком окисного стресу, а також підвищенням проникності судинної стінки [15]. Саме дисбаланс між утворенням NO та ROS є ключовим чинником розвитку ЕД. В умовах зниженого синтезу NO спостерігається послаблення захисних механізмів, що сприяє активації процесів атерогенезу. Результати численних досліджень довели, що ЕД має ключову роль у розвитку АГ, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності тощо. Відповідно, найдоцільнішими є рання діагностика та лікування ЕД.

Роль L-аргініну в біосинтезі NO

Аргінін – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних; вона є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні властивості. Існують два ізомери аргініну: ліво- та правообертальний. Білки ссавців містять саме лівообертальний ізомер (L-аргінін), тоді як правообертальний (D-аргінін) не засвоюється й не надає жодних клінічних ефектів [16]. L-аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуювальну, цитопротекторну, антиоксидантну, протирадикальну, дезінтоксикаційну дію, виступає в ролі активного регулятора проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, бере участь у підтриманні гормонального балансу в організмі. І все ж такі ключовою роллю L-аргініну в організмі людини є участь у синтезі NO (слугує попередником NO) [17].

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініном відбувається за допомогою NOS, яка каталізує синтез NO в ендотеліоцитах; іншим продуктом реакції є L-цитрулін. Сьогодні відомі три ізоформи NOS, названі за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, або NOS I), макрофагальна (iNOS, або NOS II) й ендотеліальна (eNOS, або NOS III). Саме eNOS належить провідна роль у забезпеченні постійного рівня NO, а отже, й нормального функціонування ендотелію. Патологічні зміни ендотелію, в т. ч. з ЕД, є незалежним предиктором несприятливого прогнозу пацієнтів із СС-захворюваннями, що робить їх мішенню для терапевтичних втручань. Декілька клінічних досліджень продемонстрували позитивний ефект добавок L-аргініну при цукровому діабеті, інсулінорезистентності й АГ [18-21]. Результати метааналізу Y. Bai та співавт. (2009), під час якого оцінювали вплив L-аргініну на функцію ендотелію судин за гіперхолестеринемії, стабільної стенокардії, захворювань периферичних артерій, хронічної серцевої недостатності, продемонстрували, що застосування L-аргініну навіть нетривалими курсами суттєво збільшує ендотеліозалежну вазодилатацію плечової артерії порівняно з плацебо, що є показником поліпшення функції ендотелію [22].

Важливо розуміти, що L-аргінін – це саме напівнезамінна амінокислота, тобто біохімічні шляхи для її біосинтезу існують, але в певні періоди життя (інтенсивного росту та розвитку), а також під час деяких захворювань вони не можуть забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона має потрапляти до організму з їжею або у вигляді фармацевтичних препаратів. Окрім того, сучасні дані свідчать, що тваринні та рослинні джерела L-аргініну можуть зумовлювати різні фізіологічні ефекти в організмі, а застосування L-аргініну рослинного походження надає кращий ефект порівняно з L-аргініном тваринного походження [23]. У дослідженні Z. Bahadoran і співавт. (2016) автори оцінювали асоціацію між регулярним уживанням L-аргініну з їжею й захворюваністю на ішемічну хворобу серця та змінами артеріального тиску. До випробування загалом було залучено 2284 дорослі особи; спостереження

тривало в середньому 4,7 року. Визначено, що вживання L-аргініну рослинного походження може надавати захисну дію, тоді як L-аргінін тваринного походження може бути чинником ризику розвитку АГ та інших СС-захворювань [24, 25]. Окрім того, під час проведення дослідження водночас оцінювали взаємозв'язок між вживанням L-аргініну з їжею та ризиком хронічної хвороби нирок у 1780 дорослих. Отримані дані свідчать про несприятливий вплив споживання L-аргініну тваринного походження, що може бути чинником ризику захворювання нирок [24]. Результати іншого дослідження Р. Mirmiran і співавторів (2017), під час якого оцінювали асоціацію між вживанням L-аргініну та розвитком МС, продемонстрували, що регулярне вживання L-аргініну тваринного походження впродовж 6 років супроводжувалося підвищенням ризику розвитку МС (відношення шансів (ВШ) 1,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-2,18), тоді як вживання L-аргініну рослинного походження асоціювалося зі значним зниженням ризику розвитку МС (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,32-0,99). Результати цього дослідження свідчать про потенційно захисний ефект споживання L-аргініну рослинного походження проти розвитку МС і його фенотипів [26].

Відповідно, регуляція біодоступності NO після застосування препаратів L-аргініну має вирішальне значення для розроблення нових стратегій лікування СС-захворювань. L-аргінін – діюча речовина препарату Тівортін® (ТОВ «Юрія-Фарм»); має високий функціональний пріоритет у продукції NO, а отже, й у фізіології СС-системи. Сировина для препарату виготовляється на японському заводі та має рослинне походження. Тівортін® представлений у формі розчинів для інфузій (4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду) та пиття (розчин L-аргініну аспартату).

Таким чином, за рахунок нормалізації синтезу NO Тівортін® дає можливість впливати на ЕД, сприяючи сповільненню судинного старіння (тобто переміщенню кривої старіння судин праворуч, у бік нормального старіння судин завдяки відновленню ендотеліальної функції та структури ендотелію). Також це дозволяє комплексно охопити протекцію органи-мішені, які уражаються при АГ.

Рекомендована схема застосування Тівортіну для протидії EVA-синдрому на фоні АГ:

1-й етап: Тівортін® 4,2 г / 100 мл внутрішньовенно крапельно 2 р/добу 10 днів;
2-й етап: Тівортін® аспартат per os по 2 мірні ложки 2 р/добу до 2 міс.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., et al. Quantification of biological aging in young adults. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: E4104-10. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
2. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. J. Hypertens. 2013; 31 (8): 1517-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
3. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur. Heart J. 2019 Nov; 27 (21): 2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
4. Boutouyrie P., Bruno R.M. The clinical significance and application of vascular stiffness measurements. Am. J. Hypertens. 2019 Jan 1; 32 (1): 4-11. doi: 10.1093/ajh/hpy145.
5. Groenewegen K.A., den Ruijter H.M., Pasterkamp G., et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur. J. Prev. Cardiol. 2016; 23 (3): 264-74. doi: 10.1177/2047487314566999.
6. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension. 2009; 54: 3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
7. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the lancet commission on hypertension. Lancet. 2016; 388: 2665-2712. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
8. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., et al. Concept of extremes in vascular aging. Hypertension. 2019; 74: 218-228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
9. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
10. Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D., et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. Diabetes Care. 2011; 34: 968-974. doi: 10.2337/dc10-1675.
11. Gale E.A. How to survive diabetes. Diabetologia. 2009; 52: 559-567. doi: 10.1007/s00125-009-1275-1.
12. Bruno R.M., Nilsson P.M., Engström G., et al. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. Hypertension. 2020 Nov; 76 (5): 1616-1624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971.
13. Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions. Clinical Investigation. 2011; vol. 1: 1523-1531.
14. Herrmann J., Lerman A. The endothelium – the cardiovascular health barometer. Herz. 2008; 33: 343-53.
15. Arya A., Rana S., Gupta S., et al. Endothelial dysfunction an evolving target in diabetic nephropathy. Review Article. 2016; vol. 2, iss. 1.
16. Іванов Д.Д. Здоров'я нефрона – запорука стабільного артеріального тиску. Нирки. 2021; том 10, № 3.
17. Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Здоров'я України. 2020; № 1 (68).
18. Lucotti P., Setola E., Monti L.D., et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006; 291: E906-E912. doi: 10.1152/ajpendo.00002.2006.
19. Monti L.D., Casiraghi M.C., Setola E., et al. Arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: a pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. Metabolism. 2013; 62: 255-264. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.004.
20. Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G., et al. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2001; 24: 875-880. doi: 10.2337/diacare.24.5.875.
21. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z., et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am. Heart J. 2011; 162: 959-965. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.012.
22. Bai Y., Sun L., Yang T., et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (1): 77-84.
23. Smulders R.A., Aarsen M., Teerlink T., et al. Haemodynamic and biochemical responses to L-arginine and L-lysine infusions in normal subjects: L-arginine-induced vasodilatation cannot be explained by non-specific effects of cationic amino acids. Clin. Sci. 1997; 92: 367-374. doi: 10.1042/cs0920367.
24. Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebinejad Z., et al. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran Lipid and Glucose Study. Nutr. Metab. (Lond). 2016 Mar 15; 13: 23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.
25. Szała A., Kurek J.M., Krejpcio Z. The potential of L-arginine in prevention and treatment of disturbed carbohydrate and lipid metabolism – a review. Nutrients. 2022; 14 (5): 961. doi: 10.3390/nu14050961.
26. Mirmiran P., Moghadam S.K., Bahadoran Z., et al. Dietary L-arginine intakes and the risk of metabolic syndrome: a 6-year follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. Preventive Nutrition and Food Science. 2017; 22 (4): 263-270. doi: 10.3746/pnf.2017.22.4.263.

**ТІВОРТІН® — ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ
З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ**



ТІВОРТІН®

- ✓ **Лівобертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100 %²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування,**
вибір № 1⁴ серед акушерів-гінекологів
Тівортін® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску**
та ступінчаста терапія Тівортін® аспартат
індивідуальна доза для кожного –
здоровий та вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захищає всі органи-мішені при артеріальній
гіпертензії

ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
ТІВОРТІН® по 4,2-8,4 г в/в краплинно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу																																✓	-	✓
При неможливості інфузійного курсу:																																		
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Повний курс =
1 місяць

Повний курс =
1 місяць

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тівортін. ²Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, 2019, ТОМ 24, №4.
³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). 2016 Mar 15;13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z. ⁴Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно з даними RxTest Proxima Research.
⁵Мищенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.