

О.І. Федів, д.м.н., професор, О.Ю. Оліник, І.О. Білоока, Я.М. Телекі, Т.Ю. Лазарук, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки на тлі цукрового діабету

За поєднання пептичної виразки (ПВ) з іншими захворюваннями виразкові дефекти зазвичай рубцюються протягом тривалого часу. Серед таких захворювань важливу роль відіграє цукровий діабет (ЦД), на який хворіють близько 3% жителів планети.

Розрахунки експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я показують, що до 2025 р. кількість хворих на ЦД, переважно 2 типу (біля 85-90%), сягне 300 млн. Епідемічний характер зростання розповсюдженості цього захворювання обумовлений насамперед змінами у способі життя та характері харчування сучасної людини. Індустріалізація, новітні технології, що практично витіснили фізичну працю, суттєве збільшення кількості їжі та зміни її якісного складу (збільшення в раціоні питомої ваги рафінованих вуглеводів, тваринних жирів) призвели до істотного зсуву співвідношення енергії в бік її накопичення. Ці зміни закономірно зумовлюють збільшення кількості людей із надмірною масою тіла, ожирінням, що підвищує ризик розвитку ЦД.

Соціальна значимість ЦД обумовлена його високою поширеністю, ураженням інших органів і систем та ускладненнями, що призводять до ранньої інвалідації та смерті хворих. Якщо патології серця, судин, нирок на тлі ЦД приділено багато уваги, то гастроентерологічний аспект проблеми в літературі висвітлено недостатньо, хоча майже в 75% випадків захворювання супроводжується порушеннями з боку травної системи. Відомо, що завдяки своїм фізіологічним функціям (метаболічній, секреторній, транспортній, депонуючій, гормональній, захисній) шлунок бере участь у процесах обміну речовин, тому вивчення змін з боку шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів із ЦД є актуальним.

Дослідження останніх років суттєво змінили уявлення про роль ендотелію судин у підтриманні гомеостазу насамперед завдяки синтезу великої кількості біологічно активних речовин (БАР), що діють переважно паракринно (на сусідні клітини) або аутокринно-паракринно (на ендотелій). Судинна стінка – структура динамічна, її ендотелій постійно оновлюється, продукти його розпаду разом з БАР можуть впливати на системний кровотік. Про активність ендотелію можна зробити висновок за вмістом його БАР у крові.

! Ендотелій передає важливі сигнали нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури, бере участь у гемостазі, імунних реакціях, регенерації та ін. Його ендокринна активність залежить від функціонального стану, що визначається інформацією, яка надходить в ендотеліоцити. На ендотелії локалізуються численні рецептори, що реагують на дію різних БАР, тиск та об'єм крові (чим більші тиск та швидкість крові в артеріях, тим рідше утворюються тромби).

Ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими та вазоконстрикторними чинниками, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних та неклітинних структур, впливає на проникність судинної стінки. Дисфункція ендотелію, яка спричиняється дією пошкоджуючих агентів (механічних, інфекційних, токсичних, імунокомплексних і т. ін.) різко змінює напрям його ендокринної активності

на протилежний: утворюються вазоконстриктори, коагулянти.

Важливе значення в підтримці адекватного кровотоку має оксид азоту (NO), який синтезується ендотелієм. Основним його стимулятором активності є напруження зсуву.

NO – вільний радикал, який утворюється з L-аргініну під впливом NO-синтази. За фізіологічних умов NO діє як ендогенний медіатор, що сприяє підтриманню цілісності та відновленню тканин, виявляє гастропротекторні властивості, запобігаючи ураженню слизової оболонки шлунка різноманітними пошкоджувальними факторами. У відповідь на фізичну та хімічну стимуляцію в ендотелії на короткий період під впливом ацетилхоліну, брадикалініну, 5-гідрокситриптаміну, аденілових нуклеотидів підвищується утворення NO. У макрофагах, нейтрофілах є кальційнезалежна індукбельна NO-синтаза, за активації якої відбувається тривале підвищення вмісту NO. Під його впливом відбувається вазодилатація, підсилюється судинна проникність, розвивається набряк та спостерігається прогресування запальної реакції. Високі концентрації NO є однією з причин розвитку багатьох уражень травної системи, зокрема пептичної виразки.

Окремі фактори, до яких належить ендотелін-1 (ЕТ-1), у нормі практично не синтезується, проте їх концентрація значно зростає у разі стимуляції ендотелію. Важливими здаються дослідження щодо виявлення впливу підвищеного рівня глюкози крові на регуляцію виділення та дію ЕТ-1. Вивчення впливу високого рівня глюкози на чутливість рецепторів ЕТ-1 також привело до суперечливих результатів. Інкубація культури лейомиоцитів аорти за високого рівня глюкози призводила до підвищення зв'язування ЕТ-1, але не чутливості до нього. На противагу цьому в перичитах, що інкубувались *in vitro* за високого рівня глюкози, спостерігалася тенденція до зменшення кількості рецепторів ЕТ-1.

Показано, що зміна плазмової концентрації ЕТ-1 та судинна відповідь на його дію у щурів з індукованим ЦД залежать від тривалості захворювання.

ЦД 2 типу часто супроводжується гіперінсулінемією. За проведення інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 1 типу спостерігаються коливання рівня інсуліну в крові. Відомо, що останній підвищує експресію гена ЕТ-1 в ендотеліальних клітинах, це спричиняє вивільнення ними ЕТ-1 у фізіологічних умовах. У зв'язку з цим важливими є дослідження значення цього ефекту у випадку різних патологічних станів.

Доведено також вплив інсуліну на зміну чутливості тканин до ЕТ-1 на рецепторному та пострецепторному рівні. У разі інкубації лейомиоцитів аорти *in vitro* з підвищенням концентрації інсуліну збільшується експресія рецепторів ЕТ-1. За тривалого спостереження у щурів з цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином (*in vivo*), під впливом інсуліну підвищується кількість рецепторів ЕТ-1 у різних тканинах. Навпаки, у разі інкубації гладком'язових клітин з інсуліном упродовж короткого

періоду спостерігається пригнічення суцільної реакції у відповідь на дію ЕТ-1. Скорочувальна здатність у відповідь на дію ЕТ-1 знижена в присутності фізіологічних концентрацій інсуліну. Отже, вплив інсуліну на чутливість непосмугованих м'язів до ЕТ-1 *in vitro* залежить від тривалості впливу інсуліну та ступеня ушкодження ендотелію. Інсулін діє як модулятор ЕТ-1, ЕТ-рецепторів, ЕТ-1-опосередкованої відповіді *in vitro* та *in vivo*. Однак не встановлено, чи мають патофізіологічне значення спровоковані інсуліном зміни активності ЕТ-1 у разі ЦД. Водночас є свідчення стимуляції секреції інсуліну ЕТ-1 шляхом прямого впливу на острівці Лангерганса.

Ендотеліальна дисфункція, що спричиняється гіперглікемією, полягає також у зменшенні продукції NO, інактивації його вільними радикалами, підвищенні продукції ендотеліальних вазоконстрикторних речовин, що протидіють судинним ефектам NO.

Деякі дослідження показують, що базальна і стимульована секреція NO істотно підвищувались у клітинах, що піддавалися впливу високих концентрацій глюкози. Дані про стан ендотеліозалежної релаксації у випадку ЦД є суперечливими.

Порушення ендотеліозалежної релаксації суттєво впливає також і на активність ЕТ-1. Відомо, що ендотеліальний фактор релаксації пригнічує вивільнення ЕТ-1. Крім того, блокада рецепторів ЕТ-1 відновлює функцію ендотеліозалежної релаксації на тваринних моделях атеросклерозу, що свідчить про дію ЕТ-1 як інгібітора NO за патологічних станів. У випадку прогресування ЦД вивільнення та дія ЕТ-1 залежать від змін рівня NO та функції ендотелію.

Порушення ендотеліальної регуляції судинного тонуусу та ремодельовання судин, обумовлені проатерогенними порушеннями рівноваги між ендотеліальними медіаторами, такими як NO, простагландин, ЕТ-1, тромбоксан А₂, тромбоцитарний фактор росту β і трансформуючий фактор росту, сприяють розвитку гіпертензії, вазоспазму та ішемії, а в кінцевому підсумку – макроангіопатії. Крім того, протромботичні порушення ендотеліального контролю гемостазу, фібринолізу та функції тромбоцитів можуть передувати судинним порушенням.

Отже, порушення функціонального стану ендотелію, що характеризуються змінами продукції та дії важливих БАР (ЕТ, NO та деяких інших), є одним із механізмів розвитку ускладнень ЦД.

Наявність *Helicobacter pylori* в слизовій оболонці шлунка у хворих на ПВ поглиблює ендотеліальну дисфункцію, про що свідчить статистично достовірне підвищення рівнів ЕТ-1, NO та регіонарного кровотоку в черевному стовбурі у Нр-позитивних хворих порівняно з відповідними показниками у пацієнтів за відсутності Нр-інфекції. Ендотеліальна дисфункція може розглядатися як один із факторів, що сприяють виразкоутворенню.

Протимікробні властивості NO, що продукується слизовою оболонкою шлунка та дванадцятипалої кишки у разі запалення, спричиненого Нр, можливо, могли б відігравати позитивну роль щодо сповільнення



О.І. Федів

розвитку патологічного процесу. Виявлена підвищена експресія індукбельної NO-синтази (i-NOS) у випадку інфікування Нр. Проте Нр за допомогою супероксиду, аргінази та інгібіторів i-NOS блокує синтез NO, тим самим «ухиляється» від імунної відповіді та «захищається» від запальної реакції. У свою чергу, Нр резистентний до протимікробної дії NO за наявності оксидази в мембрані бактерії. Зазначається, що NO, утворений синтетичними NO-генераторами, призводить до швидкого дозозалежного морфологічного перетворення Нр. Зі спіральної форми, яка реплікується, мікроорганізм трансформується в таку, що не реплікується, але життєздатну кокоподібну форму. Відомо, що тільки спіральні мікроорганізми здатні індукувати секрецію епітеліальними клітинами слизової оболонки шлунка інтерлейкіну-8. Ця конверсія може сприяти зменшенню активності запального процесу. Наведені дані дають можливість припускати, що збільшення активності i-NOS, яке спостерігається у разі гастриту, призводить до морфологічної зміни в потенційно неактивну, але життєздатну форму Нр.

Серед препаратів, що поліпшують функцію ендотелію, найбільш вивченими є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), які підсилюють синтез простагландинів E₂ та I₂, ендотеліального фактора релаксації, гальмують синтез ЕТ-1, сприяють підвищенню чутливості периферичних тканин до дії інсуліну та покращенню метаболізму глюкози, виявляють антиоксидантну дію. В експериментах на тваринах і в клінічних дослідженнях було показано, що тканинні ефекти ІАПФ приводять до відновлення ендотеліальної функції; пригнічення проліферації і міграції лейомиоцитів, нейтрофілів і моноцитів; зниження оксидативного стресу; підсилення фібринолізу; зниження агрегації тромбоцитів; мають антиатерогенну дію. За даними імуногістохімічного методу, ангіотензинперетворювальний фермент визначається переважно в ендотелії великих і дрібних коронарних артерій і артеріол. У той же час активність ферменту виявляється тільки в половині капілярів і практично повністю відсутня у венах.

Отже, у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з ЦД, спостерігається виражена ендотеліальна дисфункція, яка потребує вивчення, пояснення та відповідної медикаментозної корекції.

Список літератури знаходиться в редакції.