

Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста

Драпкина О. М., Манджиева Б. А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России. Москва, Россия

Возраст является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из важнейших факторов старения человека служит биологический возраст сосудов. Для ранней профилактики ССЗ необходимо разработать скрининговые методы оценки сосудистого возраста у пациентов с отягощенным анамнезом по ССЗ. Основными механизмами сосудистого старения служат окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, репликативное старение и апоптоз эндотелиальных клеток, повреждение функции эндотелиальных прогениторных клеток, возрастная дизрегуляция циркадианной системы. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом русле, важно и необходимо

для разработки новых методов патогенетического лечения. В перспективе – ранняя профилактика ССЗ, достижение здорового старения, улучшения качества жизни пожилых людей.

Ключевые слова: сосудистый возраст, механизмы сосудистого старения, оценка сосудистого возраста, задержка сосудистого старения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5): 74–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-74-82>

Поступила 04/08-2014

Принята к публикации 02/10-2014

A vessel age. Mechanisms of vessel wall ageing. Methods of assessment

Drapkina O. M., Mandzhieva B. A.

SBEI HPE First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The age is common risk factor for cardiovascular diseases (CVD). One of the main risk factors for ageing is biological age of vessels. For early prevention of CVD there must be screening methods of vessel age assessment in patients with the anamnesis prone to CVD. Main mechanisms of vessel ageing are oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic inflammation, replication ageing and apoptosis of endothelial cells, damage of endothelial progenitor cells function, age dysregulation of circadian system. Understanding of the mechanisms that lead to ageing pathophysiological changes in

vessels is important and is necessary for novel methods of pathogenetic treatment. As perspective – early prevention of CVD, achievement of healthy ageing, improve of life quality of older persons.

Key words: vessel age, mechanisms of healthy ageing, vessel age assessment, delay of vessel ageing.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (5): 74–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-74-82>

AT-II – ангиотензин II, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, КИМ – комплекс интима-медиа, СВ – сосудистый возраст, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, Ах – индекс аугментации, САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, EPCs (Endothelial Progenitor Cells) – эндотелиальные прогениторные клетки, EVA-синдром – Early Vascular Aging – раннее старение сосудов, HbA_{1c} (Glycated Hemoglobin) – гликированный гемоглобин, HIF-1 α – фактор, индуцированный гипоксией 1 α , ICAM-1 – внутриклеточная молекула адгезии 1, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, IкВ – ингибиторный белок, iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота, NAD(P)H – Никотинамидадениндинуклеотид(фосфат), NF-кВ – ядерный фактор “каппа-би”, PARP-1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1) – Поли [АДФ-рибоза] полимеразы 1, RAS, PAC – ренин-ангиотензиновая система, RI – индекс отражения, SI – индекс регидности, TACE – (Tumor necrosis factor, Alpha, Converting Enzyme) – фермент, конвертирующий TNF- α – (Tumor Necrosis Factor alpha) фактор некроза опухоли альфа, MMP2 – матриксная металлопротеиназа.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из ведущих причин смертности в мире. Эпидемия ССЗ разворачивается на фоне значительных успехов в диагностике и лечении этих состояний. Возраст является общепризнанным фактором риска ССЗ. Одним из важнейших факторов старения человека служит биологический возраст сосудов. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом

русле, важно и необходимо для разработки новых методов патогенетического лечения.

Возрастные структурные изменения сосудистой стенки

Архитектоника крупных эластических артерий с возрастом изменяется следующим образом:

- Происходит фиброзно-склеротическое утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов.
- Увеличивается экстрацеллюлярный матрикс и количество гладкомышечных клеток.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (910) 454-11-32

e-mail: drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.* – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, зав. отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, Манджиева Б. А. – студентка 6 курса].

• Качественно изменяется коллаген и эластин: растет количество ковалентных сшивок эластина и, в большей мере, волокон коллагена, что связано с повреждающим влиянием конечных продуктов гликозилирования. Эластиновые фибриллы деформируются, фрагментируются. Наряду с этим происходит кальцификация, что делает их более жесткими. Нарушается строение эластической мембраны, развиваются эктазии. В результате механическая нагрузка постепенно смещается на синтез коллагена, что сопряжено с ростом жесткости сосудистой стенки [1].

При старении происходит утолщение стенок аорты за счет интимы даже в отсутствии выраженных атеросклеротических изменений по данным аутопсии. В возрастном диапазоне 20-90 лет толщина КИМ утраивается, при этом уменьшается относительный просвет артерий. При наличии известных факторов риска ССЗ степень утолщения КИМ нарастает [2].

Возрастные функциональные изменения

Старение артериального дерева гетерогенно. Наиболее выраженные возрастные изменения демонстрируют артерии эластического типа, прежде всего, аорта. Увеличение жесткости аорты с возрастом сопровождается ее расширением, удлинением и извитостью. Однако эти изменения не компенсируют повышение эластического сопротивления артериальной системы, вызванного как уменьшением относительного просвета, так и изменением биомеханических свойств артериальной стенки. В то же время сосуды мышечного типа меняются относительно мало.

В молодом возрасте жесткость артерий повышается от минимальной в крупных сосудах эластического типа до максимальной в артериях мышечного типа. Такое повышение градиента жесткости является необходимым условием деятельности сердца и сосудистой системы как единого целого. С возрастом физиологический градиент артериальной жесткости меняется: первоначально ориентированный градиент повышения артериальной жесткости в направлении от центра к периферии на поздних этапах онтогенеза смещается от периферии к центру [3].

Механизмы сосудистого старения

Окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление

С возрастом в эндотелиальных клетках увеличивается поставляемый дыхательной цепью уровень O_2^- , который затем превращается в перекись водорода (H_2O_2). H_2O_2 проникает через митохондриальную мембрану и увеличивается его содержание в цитоплазме. Перекись водорода является фактором, способствующим активации ядерного фактора “каппа-би” (NF- κ B). В цитоплазме клетки NF- κ B находится в неактивном состоянии в комплексе

с ингибиторным белком (I κ B). При действии H_2O_2 NF- κ B высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов. Таким образом, синтезируются вещества с провоспалительными свойствами: внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и другие.

Старение также связано с активацией экспрессии мембраносвязанного фактора некроза опухоли α (TNF- α), который ферментативно расщепляется ферментом, конвертирующим TNF- α (TACE) и превращается в растворимую форму. И мембраносвязанные, и растворимые формы биологически активны и связываются с рецепторами TNF. Повышенный уровень TNF- α , а также активация местных ренин-ангиотензиновых систем (РАС) сосудистой стенки стимулируют никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (NAD(P)H) оксидазу, которая генерирует повышенное количество O_2^- . Супероксид-анион уменьшает биоактивность NO, преобразуя его в ONOO $^-$. Недостаток NO приводит к нарушению вазодилатации и апоптозу эндотелиальных клеток [4]. Молекула ONOO $^-$ активирует фермент поли [АДФ-рибоза] полимеразы 1 (PARP-1), который тоже способствует NF- κ B-зависимой транскрипции [5] (рисунок 1).

Роль репликативного старения эндотелиальных клеток в механизме сосудистого старения

С возрастом происходит увеличение количества стареющих клеток в митотически активных тканях, к которым относится эндотелий. Человеческие клетки, стареющие из-за повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), секретируют огромное количество факторов, связанных с воспалением и развитием опухолей. Это состояние клетки – секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype) развивается медленно в течение нескольких дней после повреждения ДНК. Эти сенесцентные клетки также называют арестованными. Группа Campisi G. из Института Бак показала, что состояние, когда клетка секретирует вредоносные молекулы, появляется только при установлении внутриклеточного сигналинга, связанного с непрерывным повреждением ДНК. Доктор Campisi G. подчеркивает, что необходимо научиться обнаруживать и уничтожать вредоносные арестованные клетки [6, 7].

Роль апоптоза эндотелиальных клеток при старении

Апоптоз приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разреживанию капиллярной сети [8]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия. Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток

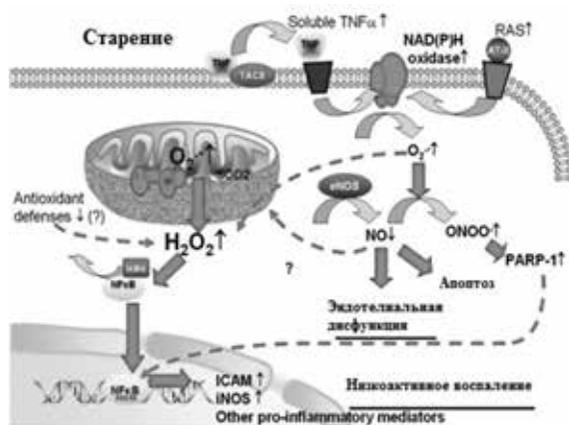


Рис. 1 Окислительный стресс [5, модифицировано].
Примечание: Soluble TNF- α – растворимая форма TNF- α .

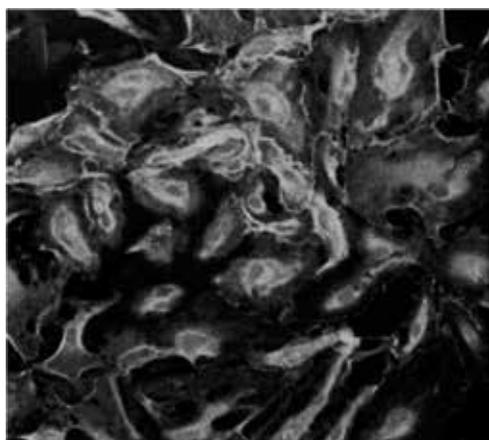


Рис. 2 EPCs человека, выращенные в лаборатории. (Фото: Arjun Deb Lab, UNC School of Medicine) [19].

от апоптоза, служит вырабатываемая эндотелиальной NO-синтазой низкая концентрация оксида азота. С другой стороны, гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, служит мощным проапоптотическим фактором [9, 10].

Повреждение функции эндотелиальных прогениторных клеток

EPCs – циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки костного мозга. С их помощью восстанавливается поврежденная эндотелиальная выстилка артерий, они ускоряют реэндотелизацию и ограничивают формирование атеросклеротических повреждений. Но с возрастом количество и функциональная активность этих клеток уменьшаются, ограничивая регенерационную способность эндотелия. Повреждение EPCs может содействовать атерогенезу и дальнейшему развитию атеросклероза.

Снижению функции EPCs с возрастом способствует:

- недостаточная способность клеток вырабатывать фактор, индуцированный гипоксией

(HIF-1 α), который является ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода, и регулирует экспрессию генов, включающихся в ангиогенез [11].

- низкоактивное хроническое воспаление [12].
- усиление активности TNF- α , который вызывает преждевременное старение EPCs [13].
- ангиотензин II (AT II), также содействующий преждевременному старению EPCs [14].

Система – инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)/IGF-1R (рецептор), оказывает благоприятное воздействие на функцию EPCs, антиокислительное действие, повышает активность теломеразы, задерживая репликативное старение, а также увеличивает пул функционально активных EPCs. Синтез IGF-1 ослабляется при старении, вероятно, уменьшается и способность IGF-1 активировать клеточный рост и способствовать выживанию EPCs [15].

Функциональная активность EPCs в качестве ангиопротектора интенсивно изучается. Предварительные данные свидетельствуют о том, что EPCs способны восстановить поврежденную эндотелиальную выстилку и таким образом уменьшить формирование атеросклеротического повреждения [16]. Выделенные из костного мозга пригодные для трансплантации EPCs могут представлять собой новые терапевтические инструменты для лечения болезней сосудов [17]. Поэтому фармакологические методы восполнения популяции и/или функции EPCs могут стать новой мишенью антиатерогенной терапии. Кроме замещения поврежденных эндотелиальных клеток в выстилке кровеносных сосудов, EPCs также участвуют в формировании новых сосудов.

Учеными Университета Северной Каролины было установлено, что молекула – Wnt1 (член семейства цистеин-богатых гликозилированных сигнальных протеинов) – может улучшить функцию EPCs, увеличивая приток крови к ишемизированным органам [18] (рисунок 2).

Было доказано, что EPCs могут способствовать ангиогенезу в ишемизированном органе.

Arjun Deb, et al. впервые установили, что Wnt1 является новой проангиогенной молекулой. Это дает надежду на то, что введение в ишемизированные ткани человека белка Wnt1 или молекул, стимулирующих сигнальный путь Wnt1, сможет усилить приток крови и обеспечит терапевтический эффект [18] (рисунок 3).

Дизрегуляция циркадианной системы

Все биологические ритмы строго подчиняются основному водителю, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Их молекулярный механизм образуют “часовые” гены (Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mop3, Tim и др.). Показано, что свет напрямую влияет на работу тех

КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

Для уменьшения
и поддержания массы тела



- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови
- ✓ Снижение риска развития сопутствующих заболеваний

Форма выпуска: капсулы 120 мг №21; №42; №84

Орлистат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату по доступной цене

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Рег. уд.: ЛП-001275
ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»

www.obolensk.ru



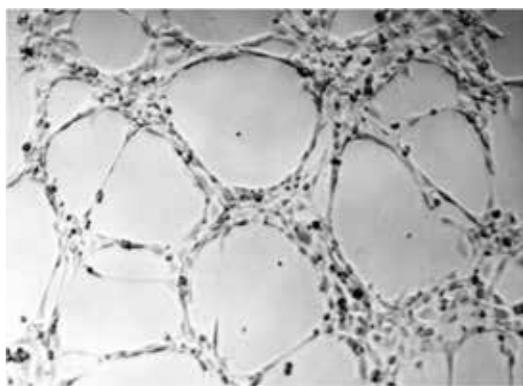


Рис. 3 EPCs человека, образующие капилляроподобные структуры. (Фото: Arjun Deb Lab, UNC School of Medicine) [19].

из них, что обеспечивают циркадианный ритм. Эти гены регулируют активность генов ключевого клеточного цикла деления и генов апоптоза. Гормонопосредником, доносящим руководящие сигналы до органов и тканей, служит мелатонин [20].

Нарушение функции некоторых циркадианных генов вызывает преждевременное старение и развитие различных патологических состояний.

Последние исследования показали связь между нарушением функции некоторых циркадианных генов и ассоциированной с возрастом сосудистой патологией. Например, мутация циркадианного гена *Per-2* является причиной Akt (протеинкиназа B) -зависимого сосудистого старения и нарушения ревазуляризации при ишемии посредством нарушения функции EPCs [21]. У мышей, с мутировавшими или удаленными несколькими основными генами молекулярных часов, включая *Bmal1*, *Clock*, были выявлены эндотелиальная дисфункция, патологическое ремоделирование сосудов и сосудистое повреждение [22]. Из этих данных можно сделать выводы, что генетические часы непосредственно модулируют EPCs функции и обуславливают те изменения, которые происходят в сердечно-сосудистой системе с возрастом.

Увеличение артериальной жесткости

Как уже упоминалось ранее, при физиологическом процессе старения повышение жесткости сосудов обусловлено снижением содержания эластина и увеличением коллагена в стенках сосудов, медиакальцинозом, а также качественными изменениями стенки артерий в связи с нарушением эндотелийопосредованной вазодилатации [23].

Достоверно установлена связь активации локальных тканевых PAC и утолщения интимы и ремоделирования крупных сосудов с возрастом [24-27]. AT II посредством активации кальпаина-1 и матриксной металлопротеиназы типа II (MMP2) увеличивает миграционную способность гладкомышечных клеток сосудов [28], что служит одним из центральных механизмов в возрастной артери-

альной реконструкции. Воспроизвести старение артерий можно в эксперименте с помощью инфузий AT II молодым крысам. В их организме в связи с повышением активности MMP2, в сонной артерии происходит утолщение меди и инфильтрация эндотелия гладкомышечными клетками, как это имеет место у старых крыс [27].

У пациентов с гипергликемией и признаками сахарного диабета 2 типа к повышенной сосудистой жесткости добавляется компонент гликозирования белков стенок сосудов, скорость процесса которого определяется не только уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), но и содержанием конечных продуктов гликозирования AGEProducts (Advanced Glycation End) [29]. Меры, направленные на снижение содержания AGEProducts гликозирования в комбинации с ингибиторами PAC, требуют дальнейшего подтверждения [30].

Помимо естественного старения сосудов, жесткость стенки сосудов в значительной мере зависит от “программы”, которая заложена у человека во время его внутриутробного развития. Поэтому структура и функция сосудов программируются во время ранних периодов жизни. Это может сопровождаться развитием изменений в артериях, что включается в концепцию раннего старения сосудов (Early Vascular Aging – EVA-синдром) [31]. EVA характеризуется ремоделированием артериальной стенки и проявляется увеличением жесткости сосудов [32]. Эти изменения приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, повышению скорости распространения прямой и отраженной пульсовых волн. Также они являются причиной аугментации (увеличения) центральной пульсовой волны в результате возвращения основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы, снижения диастолического давления, особенно в начале диастолы, ухудшения пропульсивной способности сердечно-сосудистой системы, и при этом увеличивается повреждающее действие пульсовых волн, возрастает нагрузка на миокард [33].

Методы оценки сосудистого возраста (СВ)

В качестве “тканевых” маркеров СВ предлагают определять уже известные показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), центральное давление в аорте, толщину ТИМ, функцию эндотелия.

Одним из важных показателей жесткости сосудов служит повышение СРПВ. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает линейно по мере увеличения СРПВ, однако в особенности повышается при превышении уровня 12 м/с, что считается пороговым значением, согласно Европейским рекомендациям по АГ 2007г. Измерение СРПВ является наиболее простым, неинвазивным, надежным и воспроизводимым методом определе-

ния артериальной жесткости. Измерения жесткости вдоль аорты наиболее клинически значимы, т.к. аорта и ее первые ветви в наибольшей мере отвечают за патофизиологические эффекты сосудистой жесткости [34].

Старение – это основной фактор, определяющий СРПВ. При мультивариантом анализе 33% отклонений от нормы СРПВ связаны с возрастом [34].

Оценка СРПВ между каротидной и феморальной артериями считается прямым методом и соответствует модели всей системы артерий. Обычно каротидофеморальная СРПВ(кф) оценивается методом “foot-to-foot”.

СРПВ = D/Dt , где

D – расстояние (в м), которое проходит пульсовая волна; обычно принимается как расстояние между двумя точками регистрации; Dt – временная разница (в сек) между началом подъема пульсовой волны на каротидной и феморальной артериях.

Однако в различных аппаратах используются разные способы измерения расстояния. Для определения нормативных значений СРПВ при проведении популяционных исследований, мета-анализов это имеет принципиальное значение [35].

Метод определения СРПВ признан в качестве “золотого стандарта” при оценке артериальной жесткости [36]. Однако, несмотря на высокую достоверность и воспроизводимость каротидно-феморального метода определения СРПВ, он характеризуется некоторыми трудностями при использовании, связанными со сложностью регистрации пульсовых волн на бедренной артерии.

В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония). Это наиболее глобальный участок, используемый для оценки жесткости сосудов артериальной системы. Установлено, что плече-лодыжечная СРПВ (СРПВпл) хорошо коррелирует с аортальной СРПВ [37], и метод более доступен для проведения скрининговых исследований [38-40].

Кроме того, о ригидности артерий дает представление такой важный показатель центрального артериального давления (АД), как индекс аугментации (AIx), который может быть вычислен с помощью записи контурной пульсовой волны на периферических артериях. AIx определяется как разница между вторым и первым систолическими пиками, выраженная в % по отношению к пульсовому АД (ПАД) в аорте.

$$AIx = (B-A) / \text{ПАД} \cdot 100\%,$$

где A и B амплитуды соответственно прямой и отраженной составляющих пульсовой волны.

AIx у людей с эластичными сосудами имеет отрицательную величину, положительная динамика

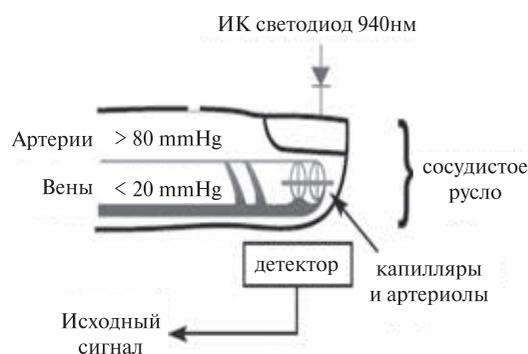


Рис. 4 Пальцевая фотоплетизмография [45].

проявляется уменьшением этого показателя. AIx можно рассчитать также с помощью прибора VaSera-1000.

В клинических исследованиях возраст является основным фактором, определяющим величину как AIx, так и центрального давления в дополнение к СРПВ. Недостатком определения СРПВ является то, что она зависит не только от жесткости сосудистой стенки, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время определения СРПВ (уровень растягивающего давления). Другим фактором, влияющим на величину СРПВ, является частота сердечных сокращений [41].

Японскими исследователями предложен новый показатель жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI). Он позволяет оценить сосудистую жесткость вне зависимости от уровня растягивающего АД, действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны [42]. CAVI рекомендуется не только для определения жесткости сосудов, но и для оценки степени выраженности атеросклеротического процесса [43]. Японские исследователи показали, что CAVI >9 определяет высокий риск атеросклероза коронарных артерий [44].

Для оценки артериальной жесткости также используется метод анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии (рисунок 4). Регистрация периферической пульсовой волны основана на прохождении инфракрасного излучения через палец. Количество света прямо пропорционально объему крови, пульсирующей в пальце.

С помощью прибора “PulseTrace PCA” (Micro Medical, Великобритания) можно рассчитать два простых индекса.

Индекс отражения (RI – reflection index) – это процентное отношение высоты диастолического компонента периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента, индекс отра-

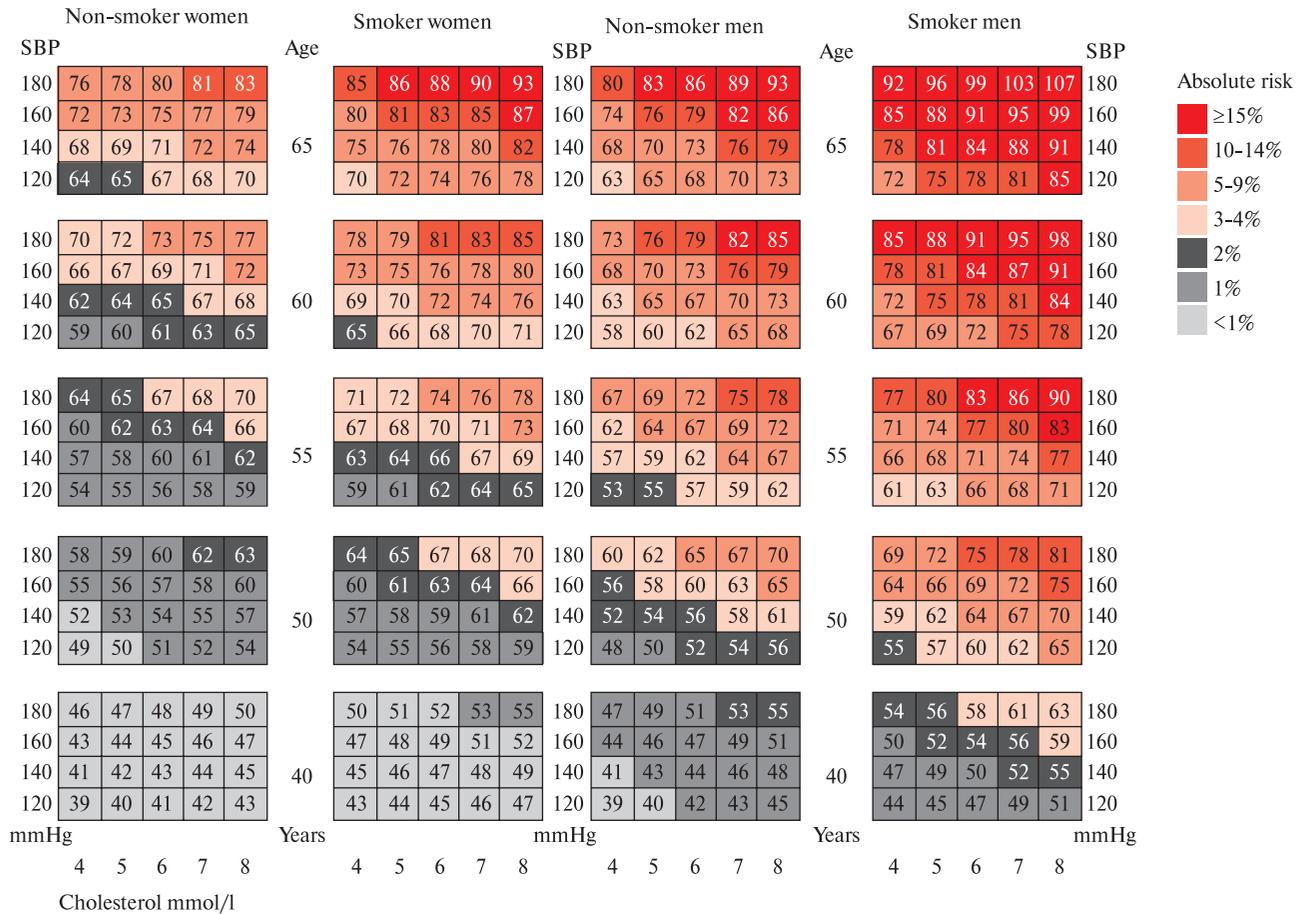


Рис. 5 Таблица определения СВ и соотношения с абсолютным риском развития фатального ССЗ по шкале SCORE. Примечание: SBP – систолическое АД [49].

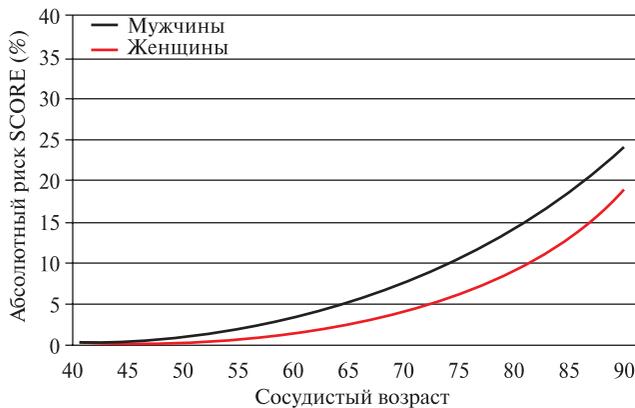


Рис. 6 Взаимосвязь СВ с абсолютным риском SCORE для мужчин и женщин. Для стран с высоким уровнем заболеваемости ССЗ [49, модифицировано].

жает состояние тонуса мелких артерий и значение пульсовой волны отражения. $RI < 30\%$ отражает нормальный тонус мелких мышечных артерий.

Индекс ригидности (SI – stiffness index) – это отношение роста пациента ко времени между систолическим и диастолическим компонентами волны. Оценивает степень жесткости стенки крупных рези-

стивных сосудов. $SI = 5-8$ м/с свидетельствует о сохраненной эластичности аорты.

Показано, что эти показатели отражают растяжимость артерий и тяжесть атеросклероза. Главное достоинство метода – его доступность и простота определения пульсовой волны, это делает данный метод незаменимым при проведении эпидемиологических исследований [46].

Важно понимать, что при изучении артериальной жесткости с помощью определения СРПВ, контурного анализа пульсовой волны и измерения центрального давления, AIx , эти показатели жесткости артерий не могут использоваться как взаимозаменяемые, а должны оцениваться комплексно.

Взаимосвязь сосудистого возраста и сердечно-сосудистого риска.

Оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов, но достаточно высок риск ССЗ [47].

Для того чтобы облегчить индивидуальную оценку риска у пациентов, было предложено несколько алгоритмов. Большинство шкал оценки риска включали возраст, пол, уровень АД, курение,

сахарный диабет и показатели уровня липидов. В некоторые шкалы оценки включены дополнительные факторы риска, такие как факт использования антигипертензивной терапии, С-реактивный белок, отягощенный наследственный анамнез, низкое социально-экономическое положение, а также уровень HbA_{1c} [48].

Однако многие из обсуждаемых шкал оценки риска не оценивались, особенно, у людей молодого возраста. Это важно, поскольку молодые люди могут иметь в течение всей последующей жизни очень высокий сердечно-сосудистый риск, который может поддаваться снижению при воздействии на факторы риска. Но при этом 10-летний сердечно-сосудистый риск у них может оцениваться как низкий [48].

Именно для этой категории пациентов важно определять СВ, который служит отражением биологического возраста человека.

В 2008г D'Agostino была предложена методика расчета СВ по косвенным, но легко определяемым показателям (пол, возраст, курение, уровни липидов и АД, наличие сахарного диабета). В основу была взята Фремингемская шкала оценки риска.

В 2010г разработан метод определения СВ по Европейской системе SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [49].

По рисунку 5 можно определить сосудистый возраст, исходя из факторов риска, выделяемых системой SCORE, и соотнести его с абсолютным риском развития фатального ССЗ. Она применима

для стран с высоким уровнем заболеваемости ССЗ, к которым относится Россия.

График, представленный на рисунке 6, ясно показывает, что увеличение абсолютного риска ССЗ соотносится с увеличением СВ.

В целом ряде исследований обнаружено влияние ассоциированных с возрастом субклинических изменений сосудистой стенки и миокарда на прогноз ССЗ.

Однако среди существующих систем стратификации риска, нет систем, учитывающих состояние сосудистой стенки. В предлагаемых системах расчета СВ (D'Agostino и основанной на SCORE) нет ни одного параметра, прямо описывающего свойства сосудистой стенки. В то же время остаются малоизученными предсказательная ценность расчетного СВ и его взаимосвязи с объективными признаками сердечно-сосудистого ремоделирования.

Для оценки СВ определяют следующие тканевые маркеры:

- СРПВ,
- центральное давление в аорте и AIx,
- толщина КИМ стенки сонной артерии,
- функция эндотелия.

Следовательно, целесообразно проведение исследований для установления соотношений между расчетным СВ и СВ, оцененным указанными выше методами. Важно выяснить, может ли расчетный показатель СВ объективно отражать степень ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Greenwald SE. Aging of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211(2): 157-72.
2. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of ageing on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119-28.
3. Mitchell GF, Parise H, Benjamin E, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension* 2004; 45: 1239-48.
4. Drapkina OM, Ivashkin VT. The clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins. Moscow, Geotar-Med 2011; 369 p. Russian (Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. Москва, Геотар-Мед 2011; 369 с).
5. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 October; 65A(10): 1028-41.
6. Campisi J. "Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion". *Nature Cell biology* 2009.
7. Campeau E. "A Versatile Viral System for Expression and Depletion of Proteins in Mammalian Cells". *Plos One* 2009.
8. Tereshchenko SN. Beta-blockers in patients with relative contraindications to their use. *Heart failure* 2003; 4, 1 (17): 55-6. Russian (Терещенко С.Н. Бета-блокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Сердечная недостаточность 2003; 4, 1(17): 55-6).
9. Malyshev Iju, Monastyrskaja EA. Apoptosis and its features in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies*. Vitebsk 2000; 4-11. Russian (Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск 2000; 4-11).
10. Murphy MP. Nitric oxide and cell death. *Biochim Biophys Acta* 1999; 404: 249-52.
11. Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization during ischemia. *Circulation* 2007; 116(24): 2818-29.
12. Drapkina OM, Chaparkina SO. Interrelation of metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. *The Russian Medical Vestis* 2007; XI(3): 67-76. Russian (Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. Российские Медицинские Вести 2007; XI (3): 67-76).
13. Zhang Y, Herbert BS, Rajashekhar G, et al. Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor-alpha via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *FASEB J* 2009; 23(5): 1358-65.
14. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens* 2005; 23(1): 97-104.
15. Humpert PM, Djuric Z, Zeuge U, et al. Insulin stimulates the clonogenic potential of angiogenic endothelial progenitor cells by IGF-1 receptor-dependent signaling. *Mol Med* 2008; 14(5-6): 301-8.
16. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Molecular Med (Berlin, Germany)* 2004;82(10):671-7.
17. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418. 6893: pp. 41-9.
18. Duan J, Gherghe C, Liu D, et al.; Wnt1/[beta]catenin injury response activates the epicardium and cardiac fibroblasts to promote cardiac repair; *The EMBO Journal*, published online 15 November 2011; DOI :10.1038/emboj.2011.418
19. News: Scientists identify molecule that can increase blood flow in vascular disease, UNC school of medicine 2011 <http://news.unchealthcare.org/news/2011/march/wnt1> (11 марта 2011).
20. Anisimov VN. Chronometer of life. *J Nature* 2007;7: 3-11. Russian (Анисимов В.Н. Хронометр жизни. Журнал Природа 2007; 7: 3-11).

21. Wang CY, Wen MS, Wang HW, et al. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene Per2. *Circulation* 2008; 118(21): 2166-73.
22. Anea CB, Zhang M, Stepp DW, et al. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock. *Circulation* 2009; 119(11): 1510-7.
23. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007; 50: 1113.
24. Wang M, Zhang J, Jiang LQ, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50(1): 219-27.
25. Spinetti G, Wang M, Monticone R, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8): 1397-402.
26. Wang M, Takagi G, Asai K, et al. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. *Hypertension* 2003; 41(6): 1308-16.
27. Wang M, Zhang J, Spinetti G, et al. Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age-associated carotid arterial remodeling in young rats. *Am J Pathol* 2005; 167(5): 1429-42.
28. Jiang L, Wang M, Zhang J, et al. Increased aortic calpain-1 activity mediates age-associated angiotensin II signaling of vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE*. 2008; 3(5): e2231.
29. Semba RD, Najjar SS, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens* 2009; 22(1): 74-9.
30. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104(13): 1464-70.
31. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) *J Hypertens* 2008; 26: 1049-57.
32. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007; 50: 1113.
33. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1202-6.
34. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. (Brief Review) *Hypertension* 2009; 54: 3-10.
35. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
36. Drapkina O, Ivashkin V, Dikur O, et al. Pulse-Wave analysis and endothelial function in high risk patient with arterial hypertension: response on different treatment regimens *J Hypertension* 2010; 28: 6.249. Russian (Драпкина А. М., Ивашкин В. Т., Дикур О. Н. и др. Анализ пульсовой волны и эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: ответ на различные режимы лечения. *Журнал: Артериальная гипертензия* 2010; 28: 6.249).
37. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25: 359-64.
38. Milyagin VA, Milyagina IV, Grekova MV, et al. New automated method for determining pulse wave velocity. *Functional diagnostics* 2004; 1: 33-9. Russian (Милягин В. А., Милягина И. В., Грекова М. В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функциональная диагностика* 2004; 1: 33-9).
39. Rogosa AN, Balahonova TV, Chikhladze NM, et al. Modern methods for assessing the condition of vessels in patients with hypertension. Moscow 2008; 72 p. Russian (Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Москва 2008; 72 с).
40. Orlova YaA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and drug correction. *Heart* 2006; 5 (2): 65-9. Russian (Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 5(2): 65-9).
41. Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke MF, et al. Arterial pulse wave velocity and heart rate. *Hypertension* 2002; 40: 8-90.
42. Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 101-7.
43. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis *Circ J* 2008; 72: 598-604.
44. Shirai K. A New World of Vascular Function Developed by CAVI. In: CAVI as a Novel Indicator of Vascular Function. Toho University, Japan 2009; 16-29.
45. Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular disease with the use of Angioscan 1. *Polyclinic* 2012; 2: 1-5. Russian (Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса Ангиоскан-1. *Поликлиника* 2012; 1-5).
46. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36: 952-6.
47. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
48. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *JACC* 2010; 55: 1169-77.
49. Jose I, Cuende N, Natividad Cuende, and Javier Calaveras-Lagartos. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2351-8.