

Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Р.Е. Ахметов

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, доктор медицинских наук, профессор; Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Ахметов Р.Е. — ординатор кафедры факультетской терапии РУДН.

Контактная информация: Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198. Тел./факс: +7 (499) 134-83-06. Тел.: +7 (499) 134-65-91. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

Сохранение высоких показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, несмотря на широкое использование лечения, направленного на коррекцию классических факторов риска, постоянно стимулирует поиск новых патофизиологических концепций для улучшения понимания сердечно-сосудистого риска и оптимизации путей его снижения. Поражение органов-мишеней рассматривается как переходная стадия между факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. К вариантам поражения органов-мишеней с доказанной прогностической значимостью как для выделения групп высокого риска, так и в качестве целей терапевтического воздействия, относятся гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия. В последние годы было накоплено большое количество данных, подтверждающих значение артериальной ригидности — скорости распространения пульсовой волны и центрального пульсового давления — как важных независимых предикторов сердечно-сосудистых событий. Эти параметры характеризуют не только поражение органов-мишеней, но и их патогенетические механизмы. Представление об артериальной стенке как о «накопителе» повреждающего воздействия традиционных и других факторов риска легло в основу концепции раннего (преждевременного) старения сосудов и стратегий лечения, направленных на замедление этого процесса.

Ключевые слова: артериальная ригидность, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, факторы риска, поражение органов-мишеней.

Arterial rigidity and central pressure: novel aspects of pathophysiology and therapy

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, R.E. Akhmetov

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: People's Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklay st., 117198 Moscow, Russia. Phone/fax: +7 (499) 134-83-06. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Propedeutics Department).

Abstract

As cardiovascular morbidity and mortality is still representing a challenge in spite of prevention and all treatment efforts, there is a need for new pathophysiological models for better understanding of cardiovascular risk and its treatment. Target organ damage including left ventricular hypertrophy and microalbuminuria is considered to be a mediating step between risk factors and cardiovascular events. Substantial evidence has been accumulated to show that arterial stiffness and increased pulse wave velocity (PWV), as well as central aortic pulse pressure, are important independent predictors of cardiovascular events, and they reflect not only target organ damage but also the underlying pathological process, because increased PWV might determine the degree of left ventricular mass through increased arterial pulse wave reflection, central pulse pressure, and postload. A concept of early (premature) vascular aging is based on perception of arterial wall as an accumulator of damaging effect of classical and other risk factors. This concept may be potentially useful for potential vascular protective treatment strategies.

Key words: arterial stiffness, arterial hypertension, cardiovascular risk, risk factors, target organ damage.

Статья поступила в редакцию: 10.04.10. и принята к печати: 20.04.10.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире. В нашей стране ситуация с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью имеет тревожные тенденции [1–2]. Традиционные факторы риска играют важную роль при скрининговых обследованиях с целью выявления людей с повышенным риском и контроля эффективности мер по изменению образа жизни и медикаментозной терапии. Однако, несмотря на все усилия по профилактике и лечению, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности, что свидетельствует о необходимости нового подхода к изучению их патогенеза и разработки новых концепций и моделей для улучшения эффективности профилактических мероприятий.

Поражение органов-мишеней (ПОМ) представляет собой промежуточный этап перехода фактора риска в болезнь. Примерами ПОМ с хорошо документированным значением для прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурия (МАУ). Последние десятилетия ознаменовались накоплением данных о значении артериальной ригидности и повышения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), а также центрального пульсового давления (ПД) в аорте как сильных независимых предикторов сердечно-сосудистых событий [3]. Характеристики артериальной ригидности не только характеризуют ПОМ, но и некоторые патофизиологические процессы, так как высокая СРПВ, приводя к увеличению отраженной волны, росту ПД и постнагрузки на ЛЖ, может определять развитие и выраженность ГЛЖ.

Синдром раннего (преждевременного) сосудистого старения

Естественное старение — наиболее частый фактор риска развития многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2 типа, рака и других, а также естественной утраты эластических свойств артериальной стенкой. Относительно новая концепция «преждевременного (раннего) сосудистого старения» — Early Vascular Ageing (EVA) — может оказаться полезной с точки зрения выявления людей с повышенным сердечно-сосудистым риском. С ранним старением сосудов ассоциированы артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, хроническое воспаление (табл. 1) [4–5].

Не исключено, что преждевременное старение сосудов может быть запрограммировано уже внутриутробно или под воздействием ряда факторов в раннем постнатальном периоде [3]. «Внутриутробному программированию» подвергаются, например, чувствительность к инсулину и функция бета-клеток поджелудочной железы, гемодинамический ответ на различные стимулы, нейроэндокринная регуляция, а также, возможно, структура и функция сосудов. Задержка внутриутробного развития плода ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, редификацией капилляров и уменьшением просвета

Таблица 1

КОМПОНЕНТЫ И СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИНДРОМОМ РАННЕГО СТАРЕНИЯ СОСУДОВ

Артериальная ригидность (повышение СРПВ)
Повышение ПД в плечевой артерии и аорте
Утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий
Эндотелиальная дисфункция
Нарушения периферического кровотока
Повышение периферического сосудистого сопротивления
Локальное и периваскулярное воспаление
Окислительный стресс
Раннее биологическое старение
Инсулинорезистентность и метаболические нарушения
Абдоминальное ожирение
Метаболический синдром
Хроническое воспаление
Альбуминурия
Нарушения роста в раннем возрасте

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ПД — пульсовое давление.

артериол, реализующихся в дальнейшей жизни ранним сосудистым старением. Представления о роли внутриутробного развития и раннего постнатального периода нашли отражение в гипотезе «несоответствия» — несоответствия условий, для которых плод был «запрограммирован» in utero, и реальных условий окружающей среды [3]. Эта гипотеза может объяснить многочисленные эпидемиологические наблюдения об обратной зависимости между массой тела при рождении (корректированной по сроку внутриутробного развития) и систолическим артериальным давлением (АД) в детском, подростковом и взрослом возрасте, а также ассоциацию низкой массы тела при рождении с повышенным сердечно-сосудистым риском. Относительно новым маркером сосудистого старения является длина теломер, которая регулируется активностью теломераз.

Циркулирующие или тканевые биомаркеры сердечно-сосудистого риска

Старение сосудов в целом (раннее в том числе) может быть оценено с использованием неинвазивных методов исследования путем исследования артериальной ригидности, центрального АД, толщины интимо-медиаляного слоя сонных артерий и эндотелиальной дисфункции. Эти биомаркеры считаются «тканевыми», они могут обладать более высокой предсказывающей способностью в отношении прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий, чем «циркулирующие» биомаркеры, такие как высокочувствительный С-реактивный белок, при совместном использовании с классическими параметрами шкал определения риска [6]. Однако необходима валидация тканевых биомаркеров как суррогатных конечных точек в крупных клинических исследованиях.

Классические шкалы оценки сердечно-сосудистого риска (Фрамингемская, European Systemic COronary Risk Evaluation [SCORE]) достаточно эффективны в

отношении прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с несколькими факторами риска, но в некоторых группах их предсказывающее значение ограничено. Для повышения информативности шкал в оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска предлагалось использование ряда биомаркеров, например, гомоцистеина или высокочувствительного С-реактивного белка. Однако такой подход оказался разочаровывающим: дополнительная информативность использования многочисленных биомаркеров ничтожна, поскольку ни индивидуальное, ни комплексное их введение во Фрамингемскую шкалу не приводит к повышению ее прогностической способности [6–7]. Наиболее популярный и по-прежнему спорный биомаркер — высокочувствительный С-реактивный белок — был исключен из факторов, используемых для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, при пересмотре европейских и российских национальных рекомендаций по АГ. Таким образом, мало вероятно, что дополнение шкал новыми циркулирующими биомаркерами приведет к улучшению прогнозирования индивидуального риска, за исключением особых популяций.

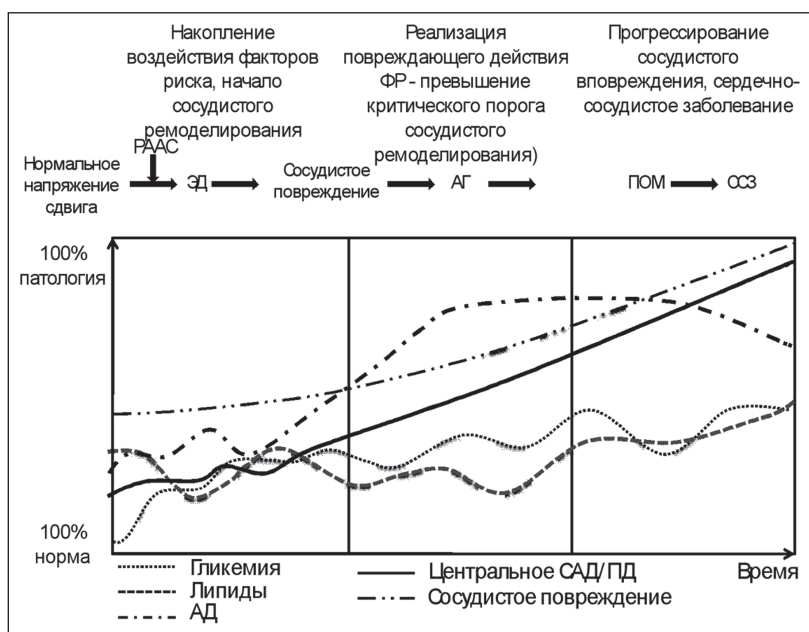
Метаболический синдром можно рассматривать как комбинацию циркулирующих и тканевых биомаркеров, так как он определяется как сочетание 3 из 5 критериев, включающих уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов, глюкозы крови, АД и окружность талии. В популяции пожилых пациентов без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний наличие метаболического синдрома по критериям АТР III оказалось независимым предиктором коронарных и цереброваскулярных событий после коррекции по традиционным сердечно-сосудистым факторам риска и индивидуальным компонентам синдрома [8]. Взаимосвязь

между метаболическим синдромом и тканевыми биомаркерами сложна: метаболический синдром ускоряет ассоциированные с возрастом утолщение артериальной стенки и увеличение артериальной ригидности [9]. У потомков больных сахарным диабетом обнаруживаются эндотелиальная дисфункция и повышение артериальной ригидности уже в молодом возрасте, еще до выявления нарушений обмена глюкозы или повышения АД, и эти изменения не связаны с наличием метаболического синдрома или его компонентов [10].

В отличие от циркулирующих, тканевые биомаркеры, или признаки ПОМ, могут использоваться как в сочетании с традиционными факторами риска, так и независимо от них (что более предпочтительно) и могут способствовать выявлению пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистого заболевания. Эта стратегия имеет убедительное обоснование, поскольку ПОМ отражает кумулятивный эффект факторов риска с возрастом и может быть выявлено до развития клинического события на той стадии, когда вмешательство может привести к обратному развитию органических изменений. Признаками ПОМ являются ГЛЖ, МАУ, снижение скорости клубочковой фильтрации, повреждение белого вещества головного мозга. Все больший интерес привлекает повреждение артериального русла: повышение артериальной ригидности, центрального ПД, увеличение толщины интимо-медиаляльного слоя сонных артерий и эндотелиальная дисфункция.

Имеются данные о тесной взаимосвязи повреждения микрососудистого русла в сердце, головном мозге, почках и артериальной ригидности. Артериальная ригидность тесно ассоциирована с «немым» поражением мелких сосудов головного мозга и снижением когнитивных функций в поперечных исследованиях и является неза-

Рисунок 1. Артериальная ригидность как функция накопления повреждающего воздействия факторов риска



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ПОМ — поражение органов-мишеней; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

висимым предиктором прогрессирования когнитивной дисфункции при длительном наблюдении [11–13].

Артериальная ригидность в целом, и особенно ригидность аорты, может рассматриваться как следствие кумулятивного воздействия сердечно-сосудистых факторов риска на артериальную стенку в течение жизни (рис. 1). Она отражает истинное повреждение артериальной стенки в отличие от уровня АД, гликемии или липидов, колеблющихся в течение длительного наблюдения за пациентом. Существует временная диссоциация между «точечными» значениями классических факторов риска и артериальной ригидностью, которая интегрирует длительный эффект всех идентифицированных и неидентифицированных факторов риска. Выявление повышения артериальной ригидности может позволить избежать ошибочного отнесения пациента к группе низкого или среднего риска. Достигнув определенного критического уровня, изменения сосудистой стенки на всем протяжении сосудистого русла (ремоделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий мелкого и среднего калибра, утолщение интимо-медиального слоя крупных артерий, снижение эластичности аорты) реализуются в стабильном повышении АД (периферического и центрального) и формировании АГ, которая становится мощным катализатором ускорения сосудистого старения, приводящего к появлению и прогрессированию других ПОМ.

Результаты исследований, выполненных в нашей клинике, подтверждают эту концепцию. При обследовании 168 молодых мужчин в возрасте 18–25 лет в связи с повышением АД при случайных клинических измерениях было установлено, что у 54,8 % из них подтверждается наличие АГ при повторных клинических измерениях и амбулаторном суточном мониторинге АД (СМАД), у 26,2 % при стабильном повышении клинического АД отмечаются нормальные показатели СМАД, у 20 % уровень АД оказывается нормальным по данным обоих методов измерения АД. Высокую частоту подтверждения АГ мы склонны объяснять высокой распространенностью факторов риска в обследованной популяции молодых людей: 27,4 % курят, у 22,0 % имеется абдоминальное ожирение, у 25 % — дислипидемия. Необходимо отметить, что по перечисленным параметрам не было выявлено различий между группами, выделенными на основании клинического измерения АД и СМАД. При сопоставлении данных анализа пульсовой волны в группах, сопоставимых по росту, массе тела, частоте сердечных сокращений (ЧСС), курению, уровням показателей углеводного и липидного обмена, было выявлено, что молодые люди с АГ, подтвержденной по данным СМАД, характеризовались достоверно большей аугментацией центрального ПД ($100,0 \pm 12,6$ % против $96,6 \pm 11,8$ % у лиц с нормальным АД и $95,6 \pm 15,0$ % с АГ, не подтвержденной данными СМАД, $p < 0,05$), более ранним появлением отраженной волны ($149,2 \pm 18,9$ мс против $160,6 \pm 16,2$ и $160,3 \pm 28,6$ мс соответственно, $p < 0,05$), большей СРПВ ($8,6 \pm 1,2$ м/с против $7,2 \pm 1,2$ и $7,0 \pm 1,7$ м/с) и сопоставимой амплификацией ПД от центра к периферии. Уровень ПД — суррогатного

маркера возраста сосудов — различался в группах лиц с АГ, подтвержденной и не подтвержденной данными СМАД, только на уровне аорты. Таким образом, уже у молодых мужчин возможно выявление различий по показателям артериальной ригидности в зависимости от статуса АД, что, если принять во внимание высокую распространенность традиционных факторов риска в обследованной популяции, позволяет предположить формирование стабильной АГ вследствие ускоренного сосудистого старения.

Прогностическое значение артериальной ригидности

Суммарные данные 11 исследований свидетельствуют о том, что простое измерение аортальной ригидности по СРПВ между сонной и бедренной артериями обладает независимым от традиционных факторов риска прогностическим значением [3]. Другими косвенными маркерами артериальной ригидности являются центральное ПД, которое точнее отражает уровень гемодинамической нагрузки на органы мишени, и индекс прироста (аугментации), который дает возможность оценить вклад отраженной волны в уровень центрального ПД [14]. В физиологических условиях отраженная волна в аорте появляется с задержкой, ближе к концу систолы, в отличие от периферических артерий, где она появляется без задержки и практически суммируется с ударной волной. Этот механизм частично объясняет, почему уровень систолического АД и ПД в аорте ниже, чем в периферических артериях, особенно у людей молодого возраста. Представляет гипотетический интерес замена периферического АД (традиционно измеряемого на уровне плечевой артерии) на центральное, поскольку установлены различия эффектов разных классов антигипертензивных препаратов в отношении именно центрального АД, но не периферического [15].

Дополнительное к традиционным факторам риска прогностическое значение СРПВ в каротидно-феморальном сегменте было продемонстрировано в двух независимых исследованиях. Одно из них оценивало у 1045 пациентов с АГ частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС), средняя длительность наблюдения составила 5,9 года [16]. Повышение риска ИБС в зависимости от терцили СРПВ было более отчетливым у пациентов с уровнем риска по Фрамингемской шкале в первом и втором терциле. Площадь под ROC кривой для СРПВ снижалась от наименьшего к наибольшему терцилю значений риска по Фрамингемской шкале (от $0,63 \pm 0,07$ до $0,53 \pm 0,04$, $p < 0,01$), что указывает на более высокое предсказывающее значение СРПВ у пациентов с низким риском по Фрамингемской шкале. Различия площади под ROC кривой для СРПВ между группами низкого и среднего риска были недостоверны (соответственно $0,63 \pm 0,07$ и $0,63 \pm 0,08$). При объединении групп низкого и среднего риска площадь под ROC кривой возросла до $0,76 \pm 0,09$, что указывает на то, что определение СРПВ значительно повысило предсказывающую способность шкалы [5]. Позже подобные данные были получены и для общей популяции пожилых пациентов [17]. Допол-

нительное же значение многочисленных циркулирующих маркеров было минимальным [7]. Интересно заметить, что во всех опубликованных исследованиях, касающихся прогностического значения аортальной ригидности, пациенты получали лечение по поводу факторов риска. Этот факт позволяет предположить, что предсказывающее значение артериальной ригидности не зависит от традиционной медикаментозной терапии. Кроме того, это может частично объяснить, почему классические факторы риска, даже несмотря на лечение, сохраняют свое значение для риска развития сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, у пациентов с низким риском по традиционным шкалам, ригидность аорты является сильным независимым предиктором исходов, предоставляющим информацию, не уступающую классическим факторам риска и повышающую их прогностическое значение. Категория пациентов с повышенной артериальной ригидностью может быть представлена людьми с высоким нормальным АД и семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых событий, с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом или эндотелиальной дисфункцией. Измерение СРПВ и выявление значений более высоких, чем можно предполагать, исходя из имеющихся классических сердечно-сосудистых факторов риска, должно привлечь внимание к пациентам, имеющим повышенный риск и нуждающимся в комплексном терапевтическом подходе. Очевидна потребность в данных крупных популяционных исследований о способности традиционных факторов риска изменять взаимодействие между возрастом и артериальной ригидностью и приводить к преждевременному старению сосудистой стенки.

Теломеры и сосудистое старение

Новым маркером старения считается длина теломер или ее изменение с течением времени [18–19]. Поперечные исследования показали сложную ассоциацию между длиной теломер и кластерами сердечно-сосудистых факторов риска, включая АГ, дислипидемию, ожирение, курение, нездоровый образ жизни [20–23].

Повышенная скорость истощения теломер является предиктором сердечно-сосудистой смертности у пожилых мужчин [24]. Исследование взаимодействия между генетическими факторами и влияниями окружающей средой на процессы старения в целом и на ускоренное

старение сосудистой стенки представляет огромный интерес. Имеются данные о том, что теломеры короче у людей с повышенной артериальной ригидностью [25]. Однако отсутствуют исследования, посвященные изучению вопроса, взаимосвязаны ли морфофункциональные изменения сосудов с изменением длины теломер с течением времени. Минимально изучены эффекты фармакологического вмешательства: показано, что статины могут снижать риск укорочения теломер при ИБС [26] и что изменения образа жизни могут улучшать активность теломеразы у мужчин с раком предстательной железы [27].

Подходы к замедлению сосудистого старения

Можно ли замедлить раннее старение сосудов, основываясь на имеющихся представлениях о его патогенезе? Контроль факторов риска с использованием немедикаментозных и медикаментозных подходов представляется обоснованным воздействием на патофизиологические процессы преждевременного старения сосудов. Используя классические ассоциации, этот подход получил название ADAM (aggressive decrease of atherosclerosis modifiers) — агрессивная коррекция факторов риска и прогрессирования атеросклероза [5], наиболее изученными компонентами которого на сегодняшний день являются антигипертензивные препараты и статины (табл. 2).

Изменение образа жизни и назначение медикаментозной терапии, благоприятно сказываясь на коррекции таких факторов риска, как АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и другие, могут приводить к уменьшению артериальной ригидности. Среди нефармакологических вмешательств подобный эффект установлен для физических нагрузок, снижения массы тела, ограничения употребления соли, умеренного потребления алкоголя, чеснока (в порошке), альфа-линолевой кислоты, темного шоколада, рыбьего жира [3, 5]. К фармакологическим препаратам, которые могут уменьшать артериальную ригидность, относятся антигипертензивные препараты (диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция), антагонисты альдостерона, нитраты, гиполипидемические препараты (статины), антидиабетические препараты (тиазолидиндионы). Даже у пациентов с очень высоким риском — терминальной стадией почечной недостаточ-

Таблица 2

ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ УМЕНЬШАТЬ АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ ЗАМЕДЛЯТЬ СТАРЕНИЕ СОСУДОВ

Терапевтическое воздействие на классические факторы риска	Изучаемые альтернативные препараты	Перспективные альтернативные препараты
Препараты для снижения массы тела Препараты для отказа от курения Антигипертензивные препараты Липидснижающие препараты Антидиабетические препараты Антитромбоцитарные препараты	Половые гормоны (эстрогены) Блокаторы конечных продуктов ускоренного гликирования Селективные препараты для лечения остеопороза	Активаторы теломераз Ингибиторы фарнесилтрансферазы

ности — интенсивное снижение АД наряду с оптимизацией ведения может приводить к уменьшению ригидности аорты, что в свою очередь ассоциируется с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий [28]. Возможно, что комбинированные изменения образа жизни и использование медикаментозной терапии у людей молодого и среднего возраста может иметь благоприятные эффекты в отношении раннего старения сосудов.

Вопрос о том, является ли уменьшение артериальной ригидности следствием только снижения АД или имеют место дополнительные, не зависящие от снижения АД эффекты антигипертензивных препаратов, по-прежнему дискутируется. Большинство исследований, продемонстрировавших независимый от уровня АД эффект, были выполнены на животных с использованием низких доз препаратов или в сравнительных клинических исследованиях без должного внимания к качеству контроля АД, то есть в условиях продолжающейся нагрузки повышенным давлением на артериальную стенку. Все антигипертензивные препараты уменьшают артериальную ригидность, оцененную по СРПВ, путем разгрузки фиброзных компонентов артериальной стенки в ответ на снижение АД. Однако в отношении косвенных показателей артериальной ригидности — центрального ПД, индекса прироста — имеются существенные межклассовые различия, и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридиновые антагонисты кальция часто существенно превосходят представителей других классов ввиду более выраженного благоприятного воздействия на сосудистое ремоделирование, большего вазодилатирующего эффекта и отсутствия урежения ЧСС [15, 29].

Потенциальные благоприятные эффекты статинов в отношении артериальной ригидности связывают с их способностью снижать АД [30], уменьшать выраженность субклинического воспаления. Именно эта гипотеза тестировалась в двух подисследованиях ASCOT-LLA [31–32].

В подисследовании с использованием аппланационной тонометрии ($n = 891$, интервал между исследованиями 1,3 года) аторвастатин по сравнению с плацебо не повлиял на уровень АД в плечевой артерии, центрального систолического АД и ПД, параметры отраженной волны и СРПВ [31]. Различия эффектов режимов антигипертензивной терапии в отношении центрального систолического АД и ПД сохранялись при анализе с учетом назначения аторвастатина или плацебо. Не было выявлено существенной динамики этих параметров и в пролонгированной части исследования через 1,4 года после назначения статина пациентам, которые в ходе основного исследования получали плацебо. Однако другое подисследование у 142 пациентов, в котором оценка артериальной ригидности проводилась с помощью ультразвукового исследования [32], показало возможное благоприятное воздействие статинов на показатели отраженной волны: при равном контроле АД в плечевой артерии и сопоставимой СРПВ в сонной артерии, по сравнению с плацебо, лечение аторвастатином привело к достоверно большему снижению давления аугментации и индекса

прироста систолического АД в сонной артерии. При этом различия выявлялись только в группе пациентов, которые получали ингибитор АПФ и антагонист кальция. Интерпретируя результаты второго подисследования, необходимо отметить, что подгруппа участников не была репрезентативной по отношению к общей популяции исследования, так как была представлена преимущественно мужчинами (127 из 149). Таким образом, два подисследования ASCOT-LLA открывают дальнейшие перспективы исследования эффектов статинов в отношении ригидности артериальной стенки и модификации пульсовой волны. Нейтральный результат исследования с использованием аппланационной тонометрии может быть связан как с возрастом участников исследования (в среднем 63 года), недостаточной длительностью приема статина, а также особенностями дизайна подисследования, в соответствии с которым оценка характеристик центральной пульсовой волны выполнялась через год после начала исследования после завершения периода титрования антигипертензивной терапии.

Изучается роль новых терапевтических подходов для замедления преждевременного сосудистого старения и предупреждения сердечно-сосудистых событий. Показано, что раннее старение артериальной стенки часто ассоциируется со связанным с возрастом снижением эстрогенов, которое проявляется диспропорциональным ростом ПД — суррогатного маркера артериальной ригидности — у женщин в менопаузе [33]. Подобный же эффект наблюдается и у женщин с хирургической менопаузой. Заместительная терапия эстрогенами сопровождается менее выраженным приростом систолического АД [34]. Использование заместительной гормональной терапии после менопаузы с целью замедления сосудистого старения привлекательно, однако результаты рандомизированных контролируемых исследований противоречивы [35–37], что, наряду с постоянными сомнениями в оптимальности соотношения польза/риск, заставляет ожидать создания идеального препарата в этой области.

Остеопороз — состояние, которое характеризуется постоянным ростом распространенности не только у женщин в менопаузе, но и у пожилых мужчин и ассоциировано как с повышением риска сердечно-сосудистых событий, так и с ускоренным прогрессированием артериальной ригидности. Остеопротегерин — молекулярная взаимосвязь между резорбцией кости и кальцификацией сосудов — является независимым предиктором повышения СРПВ у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом [38]. Специфическое лечение остеопороза может приводить к снижению артериальной ригидности и, следовательно, риска развития сердечно-сосудистых событий [39]. Это подчеркивает важность оценки традиционных факторов риска и артериальной ригидности у больных остеопорозом.

Роль конечных продуктов ускоренного гликирования в ассоциированном с возрастом росте артериальной ригидности особенно хорошо документирована у пациентов с нарушениями углеводного обмена и явным сахарным диабетом. Коллагеновые волокна и другие

структуры белка с длительным периодом полужизни подвергаются неэнзиматическому гликированию в реакции Maillard. Образующиеся поперечные связи прочно стягивают коллагеновые волокна, ограничивая их скольжение относительно друг друга при растяжении, что приводит к повышению ригидности крупных артерий и левого желудочка [40]. Этот феномен считается ключевым для связанных с возрастом процессов ригидности, что было подтверждено в ряде фармакологических экспериментов. Однако субстанции, способные ингибировать образование конечных продуктов ускоренного гликирования (аминогуанидин) в различных животных моделях, оказались неэффективны для замедления прогрессирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа [41–42]. Предполагается, что другие разрабатываемые молекулы, способные препятствовать реакции Maillard, могут оказаться более эффективными. На сегодняшний день только ALG711 (алагебриум) прошел клинические исследования с положительными результатами. Алагебриум уменьшает ригидность аорты у пожилых пациентов с АГ без существенного влияния на уровень АД и улучшает эндотелиальную функцию пропорционально улучшению метаболизма коллагена у пациентов с систолической АГ [43–44], однако препарат не изучался пока в крупных клинических исследованиях.

Ингибиторы теломераз разрабатывались для лечения рака, поэтому их эффект в отношении тканевого старения не изучен. Модулирование активности теломераз с целью замедления старения активно изучается. Так как резидуальная активность теломераз присутствует в ограниченном количестве тканей, а активация теломераз происходит в 90 % опухолей у человека, имеются сомнения безопасности этого подхода [45].

Участие ламина А в физиологическом старении стало обоснованием концепции фармакологического воздействия на пути его метаболизма с целью замедления старения. Прогерия (синдром Хатчинсона-Гилфорда) — аутосомно-доминантная болезнь, ассоциированная с аномальным ламинном А вследствие мутации перламона А, является наиболее тяжелым синдромом преждевременного старения, при котором пациенты имеют физические признаки пожилых пациентов и умирают до 17-летнего возраста обычно от ИБС или инсульта. Ингибирование фарнесилизации преламина приводит к продукции функционально полноценного ламина А. Для ингибиторов фарнесил-трансферазы показана способность увеличивать продолжительность жизни мышей с прогерией [46].

Заключение

Профилактика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности остается важной проблемой здравоохранения. Существует дилемма: следует ли бесконечно искать новые биохимические маркеры с минимальной способностью улучшать оценку общего сердечно-сосудистого риска или развивать методы для выявления преждевременного старения сосудистой стенки и поражения органов-мишеней. Главной целью превентивной кардиологии является поиск наиболее

эффективных путей профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности путем активной модификации факторов, способствующих атеросклерозу. Современные рекомендации предлагают интенсифицированный контроль факторов риска у пациентов с особенно высоким риском — у больных сахарным диабетом или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. На этой поздней стадии риск остается высоким, несмотря на все терапевтические усилия. Необходимо проведение исследований для оценки возможности реализации стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанной на скрининге с целью выявления раннего сосудистого старения у пациентов с семейным анамнезом сердечно-сосудистых событий или нарушений углеводного обмена, в семьях с высоким риском развития раннего инфаркта миокарда или инсульта. Такой подход представляется приемлемым с этической и клинической точек зрения. В большинстве случаев потребуются индивидуальный совет по коррекции образа жизни и назначение медикаментозного лечения в соответствии с рекомендациями. Перспективы развития концепции раннего сосудистого старения и его эффективного замедления связаны с неинвазивной оценкой артериальной ригидности (СРПВ) и исследованием теломер ДНК лейкоцитов — маркеров теломер ДНК сосудов.

Литература

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K. et al. for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, № 3. — P. 480–486.
2. <http://www.heartstats.org/latestadditions.asp?id=83>
3. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. for the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.
4. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review] // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1049–1057.
5. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 3–10
6. Zethelius B., Berglund L., Sundstrom J. et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 20. — P. 2107–2116.
7. Wang T.J., Gona P., Larson M.G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 25. — P. 2631–2639.
8. Scuteri A., Najjar S.S., Morrell C.H. et al. Cardiovascular Health Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events—the Cardiovascular Health Study // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28, № 4. — P. 882–887.
9. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 8. — P. 1388–1395.
10. Scuteri A., Tesaro M., Rizza S. et al. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 18, № 5. — P. 349–356.
11. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 52, № 6. — P. 1120–1126.

12. Hanon O., Haulon S., Lenoir H. et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 10. — P. 2193–2197.
13. Scuteri A., Tesaro M., Appolloni S. et al. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 5. — P. 1035–1040.
14. Williams B., Lacy P.C. Central aortic pressure and clinical outcomes // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 6. — P. 1123–1125.
15. Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F. et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 154–160.
16. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, № 1. — P. 10–15.
17. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 5. — P. 657–663.
18. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L. et al. Studying telomeres in a longitudinal population-based study // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 2960–2970.
19. Kuznetsova T., Brouillette S., Codd V. et al. Telomere attrition rate in a longitudinal population // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26 (Suppl. 1). — P. S132.
20. Fuster J.J., Diez J., Andress V. Telomere dysfunction in hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 11. — P. 2185–2192.
21. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. Telomere length is associated to obesity parameters but with a gender difference // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — Vol. 16, № 12. — P. 2682–2689.
22. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9486. — P. 662–664.
23. Bekaert S., De Meyer T., Rietzschel E.R. et al. for the Asklepios Investigators. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease // *Aging Cell*. — 2007. — Vol. 6, № 5. — P. 639–647.
24. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men: a novel demonstration // *Aging*. — 2009. — Vol. 1, № 1. — P. 81–88.
25. Benetos A., Okuda K., Lajemi M. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37, № 2. — P. 381–385.
26. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D. et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369, № 9556. — P. 107–114.
27. Ornish D., Lin J., Daubenmier J. et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study // *Lancet Oncol.* — 2008. — Vol. 9, № 11. — P. 1048–1057.
28. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 7. — P. 987–992.
29. Laurent S., Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension: hypertension highlights // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 6. — P. 1202–1206.
30. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A., Versiero M., D'Elia L., Cappuccio P.F. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 4. — P. 792–798.
31. Williams B., Lacy P.S., Cruickshank J.K. et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics principal results of the conduit artery function evaluation — lipid-lowering arm (CAFE-LLA) study // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, № 1. — P. 53–61.
32. Manisty C., Mayet J., Tapp R.J., Sever P.S. et al. ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 5. — P. 1009–1013.
33. Staessen J., Bulpitt C.J., Fagard R., Lijnen P., Amery A. The influence of menopause on blood pressure // *J. Hum. Hypertens.* — 1989. — Vol. 3, № 6. — P. 427–433.
34. Scuteri A., Bos A.J., Brant L.J. et al. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135, № 4. — P. 229–238.
35. Angerer P., Kothny W., Stork S., von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, № 6. — P. 1789–1796.
36. Hodis H.N., Mack W.J., Azen S.P. et al. for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 6. — P. 535–545.
37. Teede H.J., Liang Y.L., Kotsopoulos D. et al. Placebo-controlled trial of transdermal estrogen therapy alone in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function // *Climacteric*. — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 160–169.
38. Shargorodsky M., Boaz M., Luckish A. et al. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women // *Atherosclerosis*. — 2009. — Vol. 204, № 2. — P. 608–611.
39. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. for the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* — 2008. — Vol. 19, № 4. — P. 399–428.
40. Herrmann K.L., McCulloch A.D., Omens J.H. Glycated collagen cross-linking alters cardiac mechanics in volume-overload hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, № 4. — P. 1277–1284.
41. Wolfenbutter B.H., Boulanger C.M., Crijns F.R. et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1998. — Vol. 95, № 8. — P. 4630–4634.
42. Bolton W.K., Catran D.C., Williams M.E. et al. for the ACTION I Investigator Group. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy // *Am. J. Nephrol.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 32–40.
43. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 13. — P. 1464–1470.
44. Zieman S.J., Melenovsky V., Clattenburg L. et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrum) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 3. — P. 577–583.
45. Tarkanyi I., Aradi J. Pharmacological intervention strategies for affecting telomerase activity: future prospects to treat cancer and degenerative disease // *Biochimie*. — 2008. — Vol. 90, № 1. — P. 156–172.
46. Yang S.H., Qiao X., Fong L.G., Young S.G. Treatment with a farnesyltransferase inhibitor improves survival in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2008. — Vol. 1781, № 10. — P. 36–39.