

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>

## Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции

**И. Авдеева**, кандидат медицинских наук,  
**Н. Бурко**, кандидат медицинских наук,  
**О. Квасова**,  
**Т. Арясова**  
Пензенский государственный университет  
**E-mail:** eliseeva.iv1@gmail.com

*Подробно изложена концепция раннего сосудистого старения, освещены различия патофизиологических структурно-функциональных изменений артерий при старении в рамках естественной инволюции организма и ускорении данного процесса. Указана роль внутриутробно заложенной программы, усугубляющей впоследствии влияние экзогенных факторов риска сосудистого старения. Проанализированы факторы и заболевания, ускоряющие развитие процесса старения. Большое внимание уделено существующим возможностям влияния на раннее сосудистое старение, обозначены направления, которые потенциально могут оказаться перспективными при дальнейшем изучении.*

**Ключевые слова:** раннее сосудистое старение, факторы риска, артериальная ригидность, атеросклероз.

**Для цитирования:** Авдеева И., Бурко Н., Квасова О. и др. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции // Врач. – 2019; 30 (12): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>

**В** течение нескольких десятилетий создаются концепции наднозологических состояний, которые призваны объяснить повышенный кардиоваскулярный риск у отдельных групп пациентов с кластером определенных факторов риска. В 1988 г. G. Reaven [1] выдвинул гипотезу о взаимосвязи резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии и ИБС, назвав это патофизиологическое единство «синдром X» (более известное нам как метаболический синдром).

Сравнительно недавно была разработана теория раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA), составными компонентами которого являются, по мнению авторов, атеросклероз, артериосклероз, дисфункция эндотелия, нарушение метаболизма углеводов и воспаление [2]. Данный синдром заслуживает самого пристального внимания, поскольку многим клиницистам знакомо несоответствие паспортного возраста и патологической ригидности артерий. Особенно это очевидно у молодых людей с АГ и не отмечается среди пациентов более старшей возрастной группы. Наконец, самое главное, изменения при EVA не тождественны таковым при естественной биологической инволюции.

Артерии проходят определенную последовательность структурных изменений, связанных со старением [3]. Кроме того, с возрастом увеличивается длительность воздействия повреждающих факторов и угнетаются механизмы восстановления, что ведет к кумулятивному повреждению артерий и ускоряет развитие атеросклероза [4]. Широко известны основные факторы сердечно-сосудистого риска: АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, курение. При этом авторы концепции EVA считают, что риск кардиоваскулярных заболеваний определяется еще и внутриутробно заложенной программой, которая часто сопровождается вовлечением новых факторов, возникающих при жизни человека. Еще до возникновения клинически значимого атеросклероза, начинающегося с накопления в сосудистой интиме липопротеидов, развивается дегенерация эластических волокон и происходит накопление коллагена в матрице, что свидетельствует об артериосклеротическом процессе [5].

Настоящая работа посвящена обсуждению основных возрастных изменений сосудов (в рамках естественного и раннего старения), а также современным возможностям медикаментозного влияния на EVA.

### СТАРЕНИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

С возрастом артерии эластического типа расширяются и становятся более ригидными, особенно восходящий отдел аорты [6]. Интима артерий гиперплазируется, возрастает нагрузка на матрицу, которая в большей степени страдает от этих изменений, что можно объяснить с помощью простого механистического подхода: существует эффект усталости от колебаний АД во время сердечного цикла в зависимости от нагрузки на несущий эластиновый компонент, а это, в свою очередь, способствует постепенному ремоделированию матрицы. После 30–40 лет нагрузки растяжением и давлением эластические волокна постепенно заменяются более жесткими коллагеновыми [7]. Параллельно этому нарушается организация упругих эластических слоев и их структурно-функциональное отношение к гладкомышечным клеткам [3, 6, 8].

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (маркер артериальной жесткости, который позволяет количественно оценить старение) увеличивается по меньшей мере вдвое в период от 20 до 80 лет, что несопоставимо с плечевым пульсовым давлением из-за феномена амплификации, поскольку на уровне периферических артерий больше бифуркаций, которые служат точками отражения волн. Эти отраженные волны наслаиваются на проходящую пульсовую волну, что ведет к возрастанию ее амплитуды на периферии и более высокому уровню периферического АД по сравнению с центральным [4–6]. Количественный прирост АД за счет раннего появления волны отражения характеризуется индексом аугментации (прироста), определяемым как разница между 2-м и 1-м систолическими пиками, выраженная в процентах, по отношению к пульсовому АД в аорте [9, 10]. Основными результатами артериосклероза матрицы являются увеличение ригидности и влияние отраженной волны, в итоге закономерно возрастает уровень систолического АД и создаются предпосылки для развития изолированной систолической гипертензии [8].

### ФАКТОРЫ, УСКОРЯЮЩИЕ ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ

Охарактеризовав ключевые элементы процесса старения, необходимо разграничить артериальные функции, которые ожидаемо ухудшаются из-за физиологического

процесса старения, и изменения артериальной стенки, выходящие за рамки биологически-хронологического равновесия. Принципиально важно признать наличие патологических влияний, приводящих к ухудшению артериальной функции и усугубляющих естественные процессы старения. Их воздействие ускоряет артериосклеротические изменения артериальной стенки, а также ухудшает ее биохимические и метаболические функции, увеличивая риск развития сосудистых катастроф. Таково влияние как традиционных факторов риска (АГ, СД, дислипидемия, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний), так и нетрадиционных (хроническая болезнь почек, воспаление, ревматоидный артрит и системная склеродермия, генетическое и эмбриональное программирование, биология теломера, оксидативный стресс, солезависимость). Остановимся на наиболее распространенных из них.

**Артериальная гипертензия.** При повышении АД происходит ускорение возрастных инволюционных изменений в самой сосудистой стенке, ее ремоделирование и формирование атеросклеротических бляшек. Постоянно повышенное давление приводит к увеличению числа коллагеновых волокон в аорте, способствует гипертрофии гладкомышечных клеток в артериях мышечного типа, индуцирует ремоделирование сосудов и разреженность капилляров [8, 11], формируя самоподдерживающийся «порочный круг» [12]. Процесс старения затрагивает сердечно-сосудистую систему в большей степени при АГ, чем при нормальном АД. С возрастом у больных АГ происходит более выраженное уменьшение сосудистой податливости, а также увеличение периферического сосудистого сопротивления [13]. В результате у этих пациентов происходит более раннее развитие атеросклероза, ишемии миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности.

**Сахарный диабет.** Раннее появление ригидности крупных артерий и снижение способности к вазодилатации периферических артерий мышечного типа являются важными особенностями пациентов с СД, у которых отмечаются более высокая СРПВ, каротидная жесткость и индекс аугментации, чем в контрольных группах [14]. Эти изменения регистрируются вследствие осаждения большого количества конечных продуктов гликации (Advanced Glycation End – AGE) в артериальной стенке и инсулинорезистентности. У пациентов, страдающих СД, в несколько раз повышен риск инсульта, инфаркта миокарда и перемежающейся хромоты, чаще встречаются ранние признаки атеросклероза, повышена инфильтрация бляшки макрофагами и Т-клетками [15].

**Курение** вызывает вазорегуляторную дисфункцию, усиление воспаления (увеличение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов), способствует развитию проатерогенного липидного профиля. Несмотря на то, что клинические проявления атеросклероза могут отмечаться только после нескольких лет, негативные их воздействия на сосудистую стенку реализуются раньше. Курение вызывает раннее начало атеросклероза, что также влияет на морфологию бляшек [16]. У курильщиков не только больше бляшек, чем у некурящих, но и более сложен характер артериального поражения [15].

**Дислипидемия и эндотелиальная дисфункция.** Дислипидемия связана с увеличением жесткости артерий, центрального аортального давления и индекса аугментации, что опосредуется через эндотелиальную дисфункцию и сниженную продукцию оксида азота (NO) [15, 17]. В ряде исследований демонстрировалась связь между уровнями

общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с риском развития макрососудистых катастроф в популяции в целом и у пациентов с СД типа 2 в частности [15, 18]. Доказано аддитивное влияние гиперхолестеринемии на тяжесть АГ и, соответственно, величину риска сердечно-сосудистой смерти в популяции [15]. Вероятнее всего, потеря нормальной эндотелиальной функции является ключевым событием в начале атеросклеротического процесса. Старение запускает множество функциональных изменений в эндотелии и индуцирует переход от защитного и антиатеросклеротического фенотипа к проатеросклеротическому [19].

Ухудшение функции эндотелия с возрастом было продемонстрировано на моделях животных и в клинических исследованиях более 20 лет назад. Предложен ряд патофизиологических механизмов, объясняющих возрастное ухудшение функции эндотелия [15]: снижение биодоступности NO; ухудшение активности эндотелиальной синтазы NO (eNOS); нарастание производства супероксида и окислительный стресс; эндотелиальное старение и пониженная способность к репликации эндотелиальных клеток-предшественников (Endothelial Progenitor Cells – EPC); активация воспалительных белков; ускоренное высвобождение сосудосуживающих веществ.

#### СУЩЕСТВУЮЩИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА EVA

В настоящее время существует достаточно препаратов, которые с учетом механизма их действия потенциально могут оказать существенное влияние на EVA. Так, статины традиционно рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии лечения при повышенном уровне ЛПНП. Крупномасштабные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали клиническую пользу статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Также было продемонстрировано положительное воздействие статинов на сосудистое дерево, помимо их гиполипидемических свойств (таких как уменьшение жесткости артерий, улучшение функции эндотелия, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшение воспаления). Высокие дозы аторвастатина снижали жесткость сонной артерии, о чем свидетельствуют повышение коэффициентов растяжимости и податливости по данным исследования ATHEROMA, где пациентам с гиперлипидемией проводили магнитно-резонансную томографию с контрастированием сонной артерии и аппланационную тонометрию исходно и спустя 12 нед после рандомизации [20]. Однако клинические исследования, в которых изучалось потенциальное влияние статинов на СРПВ и интенсивность отраженной волны, дали противоречивые результаты [15]. Статины снижали СРПВ в разных сегментах артериального дерева в большинстве исследований, но в некоторых не было показано какого-либо их влияния.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, являющаяся одним из ключевых факторов повышения артериальной жесткости, представляется весьма перспективной целью терапевтического вмешательства. В настоящее время широко обсуждаются преимущества ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые предупреждают деградацию брадикинина, стимулирующего синтез NO эндотелием. В результате реализуются не только антигипертензивный, но также антипролиферативный и ангиопротективный эффекты, что представляет несомненный интерес в контексте

обсуждения EVA [5, 21, 22]. Весьма перспективным представляется создание комбинированных лекарственных препаратов, направленных на двойное ингибирование вазопептидаз, поскольку, кроме хорошо изученного АПФ, существуют 2 металлопротеиназы, содержащие цинк (неприлизин и эндотелинпревращающий фермент), которые также могут являться целями терапии [23].

Поскольку NO обладает выраженной вазодилатирующей активностью, интересны антигипертензивные свойства его источников. Применение органических нитратов при АГ лимитировано короткой продолжительностью их действия, а также рядом побочных эффектов. Тем не менее наличие ранних исследований, показавших эффективность изосорбида динитрата у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией, привело к разработкам новых соединений, призванных увеличить количество NO в организме (фармакодинамические гибриды лозартана и телмисартана, высвобождающие NO, нитропроизводные непептидные ингибиторы ренина и др.) [24].

Как уже было описано ранее, AGE также принимают участие в возрастном ремоделировании артерий. Коллагеновые волокна и другие структурные белки с длительным периодом полураспада подвергаются неферментативному гликированию, вызванному реакцией Майяра [25]. Эти поперечные связи сжимают коллагеновые волокна вместе с прочными соединениями, ограничивают скольжение и развертывание волокон во время растяжения и приводят к повышенной жесткости как крупных артерий, так и левого желудочка [15]. Исходя из этого, блокаторы AGE перспективны для применения не только у пациентов с СД, но и, например, при изолированной систолической гипертензии, которая является основным гемодинамическим последствием возросшей жесткости крупных артерий, в частности аорты.

Изучение феномена раннего сосудистого старения представляет собой перспективное направление современной кардиологии. Понимание механизмов ускоренного старения и его своевременное выявление позволят клиницистам эффективнее лечить пациентов из групп повышенного риска, снижая тем самым вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф, инвалидизацию и смертность.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Литература/Reference

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988; 37 (12): 1595–607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.
2. Nilsson P., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular aging and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *J. Hypertens.* – 2008; 26 (6): 1049–57. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
3. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk // *J. Hypertens.* – 2012; 30: S3–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328353e501.
4. Chantler P., Lakatta E. Arterial-ventricular coupling with aging and disease // *Front Physiol.* – 2012; 3 (90): 1–12. DOI: 10.3389/fphys.2012.00090.
5. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // *Артериальная гипертензия*. – 2017; 23 (2): 160–71 [Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment // *Arterial'naya Gipertenziya*. – 2017; 23 (2): 160–71 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419x-2017-23-2-160-171.
6. O'Rourke M. Arterial aging: pathophysiological principles // *Vasc. Med.* – 2007; 12 (4): 329–41. DOI: 10.1177/1358863X07083392.

7. Spartano N., Augustine J., Lefferts W. et al. Arterial stiffness as a noninvasive tissue biomarker of cardiac target organ damage // *Current Biomarker Findings*. – 2014; 2014 (4): 23–34. DOI: 10.2147/CBF.S38738.

8. Hashimoto J., Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009; 3 (5): 367–78. DOI: 10.1177/1753944709338942.

9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009, 864 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial'naya gipertoniya. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu / M.: GEOTAR-Media; 2009, 864 s. (in Russ.).]

10. Zahner G., Gruendl M., Spaulding K. et al. The association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry // *J. Vasc. Surg.* – 2017; 66 (5): 1518–26. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.068.

11. Muijsan M., Salvetti M., Rizzoni D. et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2013; 61 (1): 130–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00006.

12. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension // *Hypertension*. – 2009; 54 (2): 388–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116.

13. de Rezende Mikael L., de Paiva A., Gomes M. et al. Vascular aging and arterial stiffness // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2017; 109 (3): 253–8. DOI: 10.5935/abc.20170091.

14. Cruickshank K., Riste L., Anderson S. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? // *Circulation*. – 2002; 106 (16): 2085–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.

15. Nillson P., Olsen M., Laurent S. Early vascular aging (EVA). New directions in cardiovascular protection / Elsevier Inc., 2015; 376 p.

16. Dratva J., Probst-Hensch N., Schmidt-Trucksäss A. et al. Atherogenesis in youth – early consequence of adolescent smoking // *Atherosclerosis*. – 2013; 230 (2): 304–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.004.

17. Chung J., Lee Y., Kim J. et al. Reference Values for the Augmentation Index and Pulse Pressure in Apparently Healthy Korean Subjects // *Korean. Circ. J.* – 2010; 40: 165–71. DOI: 10.4070 / kcj.2010.40.4.165.

18. Borghi C., Dormi A., D'Addato S. et al. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart // *J. Hypertens.* – 2004; 22 (9): 1707–16. DOI: 10.1097/00004872-200409000-0001.

19. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013; 9 (5): 482–7 [Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated with arterial hypertension // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2013; 9 (5): 482–7 (in Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-5.

20. Sadat U., Howarth S., Usman A. et al. Effect of low- and high-dose atorvastatin on carotid artery distensibility using carotid magnetic resonance imaging – a post-hoc sub group analysis of ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects On Reduction Of Macrophage Activity) Study // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013; 20 (1): 46–56. DOI: 10.5551/jat.12633.

21. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А. и др. Влияние сакубитрил / валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017; 13 (3): 370–7 [Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2017; 13 (3): 370–7 (in Russ.).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377>.

22. Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2016; 3: 2–10 [Karpov Yu.A. Kak predupredit' rannee sosudistoe starenie u patsientov s arterial'noi gipertoniei? // *Atmosfera. Novosti kardiologii*. – 2016; 3: 2–10 (in Russ.).]

23. Azevedo A., Prado A., Antonio R. et al. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2014; 115: 301–14. DOI: 10.1111/bcpt.12282.

24. Oliver J., Dear J., Webb D. Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension // *Hypertension*. – 2010; 56 (1): 62–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147686.

25. Stróżecki P., Kurowski R., Flisiński M. et al. Advanced glycation end products and arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy and patients with chronic kidney disease without diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2013; 123 (11): 609–16.

## EARLY VASCULAR AGING: PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF DRUG CORRECTION

*I. Avdeeva, Candidate of Medical Sciences; N. Burko, Candidate of Medical Sciences; O. Kvasova; T. Aryasova*  
Penza State University

*The paper describes in detail the concept of early vascular aging and deals with differences in the pathophysiological structural and functional changes in the arteries with aging as part of the body's natural involution and with acceleration of this process. It shows the role of the prenatally incorporated program that subsequently exacerbates the influence of exogenous risk factors. The factors and diseases that accelerate the aging process are analyzed. Much attention is paid to the existing possibilities of influencing early vascular aging; the areas that can be potentially promising for further investigation are denoted.*

**Key words:** early vascular aging, risk factors, arterial stiffness, atherosclerosis.

**For citation:** Avdeeva I., Burko N., Kvasova O. et al. Early vascular aging: pathogenesis and possibilities of drug correction // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>