

Концепция раннего сосудистого старения

Надежда Валерьевна Бурко¹, Ирина Владимировна Авдеева¹,
Валентин Эливич Олейников^{1*}, Сергей Анатольевич Бойцов²

¹ Пензенский государственный университет. Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Одним из главных не модифицируемых факторов снижения эластичности сосудов и появления атеросклеротических бляшек является возраст. В ряде исследований выявлено, что у некоторых людей изменения сосудов происходят в более молодом возрасте, при этом наличие только классических факторов риска не объясняет развития кардиоваскулярных событий у молодых. Этот феномен описан как синдром раннего, или ускоренного, сосудистого старения (early vascular aging, EVA). Аспекты этого преждевременного процесса включают эндотелиальную дисфункцию, повышенную артериальную жесткость, утолщение комплекса интима-медиа и нарушение дилатации центральных артерий эластического типа, увеличение амплитуды отраженной волны, гипертрофию мелких сосудов с уменьшением их просвета. Ускоренное старение сосудистой стенки повышает частоту осложнений, поэтому в последнее время «сосудистый возраст» рассматривается как важный предиктор индивидуального риска кардиоваскулярной патологии. В обзоре описаны факторы и механизмы, запускающие процесс раннего старения сосудов, затрагиваются генетические аспекты сосудистого повреждения и биология теломер. Приведены изменения гемодинамики и структурно-функциональных свойств артерий при физиологическом и ускоренном старении. В настоящее время предложено несколько показателей, указывающих на повреждение артериальной стенки и прогрессирование сосудистого старения. Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны включена в перечень показателей субклинического повреждения органов-мишеней в Рекомендациях ESH-ESC по лечению АГ. Представлены результаты исследований по поиску новых диагностических маркеров для выявления лиц с «нормальным» или «ранним» («ускоренным») сосудистым старением. Терапевтические стратегии направлены на нивелирование влияния факторов, провоцирующих раннее сосудистое старение, и включают нефармакологический подход и медикаментозное вмешательство. В работе описаны способы терапевтической коррекции синдрома раннего сосудистого старения.

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, артериальная ригидность, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Бойцов С.А. Концепция раннего сосудистого старения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):742-749. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749

The Concept of Early Vascular Aging

Nadezhda V. Burko¹, Irina V. Avdeeva¹, Valentin E. Oleynikov^{1*}, Sergey A. Boytsov²

¹ Penza State University. Krasnaya ul., 40, Penza, 440026 Russia

² National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The age is one of the main non-modified factors which reduces the elasticity of vessels and increases the appearance of atherosclerotic plaques. A number of studies have revealed that in some people, vascular changes occur at a younger age, while the presence of only classical risk factors does not explain the development of cardiovascular events in young people. This phenomenon is described as a syndrome of early, or accelerated, vascular aging (EVA). Aspects of this premature process include endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, thickening of the intima-media complex and impaired dilatation of the central arteries, an increase of the reflected wave, hypertrophy of small vessels with a decrease in their lumen. Accelerated aging of the vascular wall increases the frequency of complications, therefore, recently "vascular age" is considered as an important predictor of individual risk of cardiovascular events. The review describes factors and mechanisms that trigger the process of EVA, genetic aspects of vascular damage and the biology of telomeres. Changes in hemodynamics and structural and functional properties of arteries during physiological and accelerated aging are presented. Currently, several indicators have been proposed that indicate arterial wall damaging and progression of vascular aging. The carotid-femoral pulse wave velocity is included in the list of indicators of subclinical target organs damage in ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The results of studies on the developing the new diagnostic markers for identifying individuals with "normal" or "early" ("accelerated") vascular aging are presented. Therapeutic strategies are aimed at decreasing the influence of factors that provoke EVA and include a non-pharmacological approach and medical intervention. The paper describes methods of therapeutic correction of the EVA syndrome.

Keywords: early vascular aging, arterial stiffness, risk factors, cardiovascular diseases.

For citation: Burko N.V., Avdeeva I.V., Oleynikov V.E., Boytsov S.A. The Concept of Early Vascular Aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):742-749. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): v.oleynikov@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения. В профилактической кар-

диологии уже давно существует необходимость ориентировать пациентов на превентивные действия по улучшению образа жизни и минимизации влияния традиционных факторов риска (ФР) ССЗ, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет. Это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику алгоритмов

Received / Поступила: 14.05.2019

Accepted / Принята в печать: 26.06.2019

оценки риска, основанных на результатах крупных популяционных исследований. К таким алгоритмам относится шкала риска Framingham (FRS) 1 и европейская шкала SCORE, а также другие алгоритмы (PROCAM в Германии, Q-RISK в Великобритании). На основании статистических данных целого ряда исследований система SCORE была включена в рекомендации ESC [1]. Конечными точками, наиболее часто используемыми для этих алгоритмов, являются сердечно-сосудистые события (фатальные или нефатальные). Однако в основе приведенных шкал лежат классические факторы риска и возраст пациента (старше 45 лет), что не позволяет оценить риск развития ССЗ у молодых лиц, которые могут иметь высокий относительный риск ССЗ при низком абсолютном риске [2]. Несвоевременная оценка сердечно-сосудистого риска приводит к прогрессированию патологических процессов в сосудистом русле и отсутствию необходимого вмешательства.

Кроме того, последние исследования показали, что наличие только упомянутых ФР не объясняет развития кардиоваскулярных событий у молодых. Так, при обследовании 542 тыс пациентов с первичным инфарктом миокарда без предшествующих ССЗ у 14% испытуемых не было выявлено ни одного из 5 регистрируемых традиционных ФР, при этом смертность в группе составила 15% [3]. Эти предпосылки обусловили нарастающий интерес к артериальной жесткости (артериосклерозу) и послужили толчком к развитию в 2008 г. Nilsson и соавт. концепции раннего сосудистого старения (early vascular aging – EVA) [4]. Впрочем, еще в XVII веке Томас Сиденхам отмечал: «человек настолько стар, насколько стары его артерии» [5]. Подтверждением этому служат, в частности, данные открытого многоцентрового регистра ГИПЕРИОН по сопоставлению биологического и паспортного возраста у 1441 пациента с АГ [6]. Паспортный возраст большинства пациентов исследования (65,3%) составил 50-69 лет, тогда как биологический возраст 83,7% больных превышал 70 лет. Увеличение уровня систолического артериального давления (АД) сопровождалось нарастанием разрыва между паспортным и биологическим возрастом.

Патофизиология раннего сосудистого старения

В настоящее время сосудистое старение описывается как постепенный процесс, связанный с биохимическими, ферментативными и клеточными перестройками в сосудистой сети. Считается, что в основе возрастных изменений лежат молекулярные и клеточные механизмы, в том числе те, которые приводят к окислительному повреждению макромолекул и органелл, например, митохондрий, а также образование конечных продуктов гликирования, повреждение те-

ломер, истощение сосудистых клеток-предшественников и накопление стареющих эндотелиальных и гладкомышечных клеток [4].

Сосудистое старение включает ряд последовательных изменений механических и структурных свойств артериальной стенки. Эти процессы сопровождаются потерей эластичности артерий и снижением их податливости из-за нарушений соотношения между эластиновыми и коллагеновыми волокнами. Со временем разрушение эластиновых волокон с линейной параллельной структурой происходит из-за так называемого явления усталости эластина. Важно отметить, что значимость этого процесса возрастает по мере увеличения частоты и амплитуды пульсовой волны [7,8]. Следствием становится разрушение и фрагментация эластиновых волокон, которые заменяются в более высоком соотношении коллагеновыми, что формирует структуру с повышенной жесткостью. Это так называемая «физиологическая артериальная ригидность» [9].

Кроме того, сосудистое старение характеризуется эндотелиальной дисфункцией (в основном, из-за уменьшения биодоступности оксида азота), диффузным утолщением комплекса интимы-медии артерий и кальцификацией сосудов [10]. С возрастом вследствие воздействия некоторых триггеров нарастает миграция клеток гладкой мускулатуры сосудов из медии в интиму, а также увеличивается их пролиферация. Со временем повышаются уровни гомоцистеина и наблюдается активация генов, что вызывает дисбаланс металлопротеиназы. Рост напряжения сдвига и окислительного стресса, активного и устойчивого воспаления уменьшает уровень оксида азота в эндотелии; все это приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [11,12].

Одним из нерешенных вопросов кардиологии является момент начала потери или повреждения эластиновых волокон. Данные С. Napoli и соавт. показали, что дезорганизация эластиновых волокон появляется на ранней стадии развития аорты плода человека и продолжается во время постнатальной жизни, усиливаясь в первые дни жизни ребенка [13]. Этот процесс неоднороден по всей длине аорты плода или новорожденного, в основном, локализован и легко обнаруживается на уровне дуги аорты в пренатальном периоде и сразу после рождения. В связи с этим перед исследователями стоит серьезная задача: как и когда определять EVA, ассоциированное с обнаруженными микроскопическими изменениями, которые, несомненно, предполагают начало клинического старения сосудов [14].

В настоящий момент нет четко определенных критериев, характеризующих EVA. То, что кажется «ранним» для клиницистов, может быть слишком поздним этапом старения для стенки сосуда, а также для пациента. «Ранние» микроскопические изменения в струк-

туре артериальной стенки не совпадают с «ранним» определением и оценкой сосудистого старения в настоящий момент. В данном контексте артериальная жесткость может рассматриваться как осложнение истинного микроскопического синдрома EVA и, соответственно, в критерии определения сосудистого старения следует включать молекулярно-генетическую оценку [15].

Генетические факторы, связанные с артериальной жесткостью

Накопление поврежденной ДНК является важным фактором, определяющим старение сосудов. Предполагается наличие определенной генетической программы сосудистого повреждения, которая способствует развитию артериальной жесткости с течением времени. Исследования показали, что увеличение хронологического возраста связано с уменьшением активности теломеразы обратной транскриптазы в эндотелиальных клетках. Этот фермент отвечает за восстановление уменьшенной длины теломер в конце каждой клеточной репликации. Считалось, что снижение активности транскриптазы имеет важное значение для ускорения сосудистого старения [16]. Теломеры представляют собой повторяющиеся мономеры гексануклеотида TTAGGG с размером в диапазоне от 12 до 7 Кб, которые укорачиваются до предела репликативного старения, называемого пределом Hayflick. Достижение этого предела связано с деградацией генетической информации и неспособностью к последующему делению клеток. Теломеры укорачиваются с возрастом у каждого человека, многие исследователи рассматривали прогрессирующее уменьшение теломер как признак старения человека в целом и как маркер старения артерий [15]. Перекрестные исследования также показали, что у пациентов с повышенной артериальной жесткостью имелись более короткие теломеры [17]. Была выявлена обратная корреляция между длиной теломер и артериальной жесткостью, измеренной с помощью скорости пульсовой волны [18-21].

Однако взаимосвязь длины теломер с артериальной жесткостью и старением сосудов до сих пор не совсем понятна. В работе российских авторов была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь длины теломер со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ). Это означает, что у людей с более короткими теломерами сосуды жестче, но взаимосвязи между проявлениями субклинического атеросклероза и длины теломер не было [22]. Подобные результаты были опубликованы группой исследователей, где было описано, что у здоровых добровольцев данный показатель не является определяющим фактором развития доклинического атеросклероза [23].

Вероятно, более точные данные могут быть получены при повторных измерениях длины теломер в период наблюдения, чтобы рассчитать так называемую скорость укорочения теломер, которая могла бы стать лучшей детерминантой старения, чем их однократный анализ. Кроме того, изучение других аспектов биологии теломер, таких как теломераза и теломер-связывающие белки, будет способствовать более глубокому пониманию проблемы [14,24].

Таким образом, вопрос, можем ли мы провести четкую границу между физиологическим или «успешным» старением артерий и ускоренным, патологическим старением, остается открытым.

Артериальная жесткость

Как упоминалось ранее, естественное старение сосудов сопровождается увеличением артериальной жесткости, и это – непрерывный процесс, начинающийся с ранних лет жизни, прогрессирующий с возрастом и подвергающийся воздействию разных факторов. В любом возрасте существует физиологический градиент жесткости, поскольку диаметр просвета снижается от восходящей аорты к брюшной части аорты, и далее – к артериям мышечного типа. Благодаря наличию градиента жесткости, аортальная СРПВ уступает периферической, частичные отражения пульсовой волны возникают далеко от микроциркуляторного русла и возвращаются к аорте при низкой СРПВ в диастолу, тем самым поддерживая амплификацию систолического АД (САД) и пульсового давления от центрального к периферическому. Физиологический градиент жесткости между проксимальными артериями эластического типа и дистальными мышечными артериями является лишь одним из факторов, способствующих генерации и возвращению отраженных волн, которые включают в себя также локальную сосудистую бифуркацию, геометрию, количество артериол и архитектуру микрососудистого русла [25].

При нормальном старении градиент жесткости нарастает, поскольку просвет восходящей аорты увеличивается в большей степени, чем нисходящей и брюшной части аорты. Растяжение крупных артерий, таких как грудная аорта и общая сонная артерия, обычно объясняется разрушением эластиновых волокон в ответ на изнуряющий эффект постоянной энергии пульсирующего потока. Также сказывается рост и апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМКС). Действительно, циклическая деформация, которая является определяющим фактором экспрессии генов, фенотипа и роста ГМКС *in vitro*, может вызывать утомление и активацию ГМКС [26]. При этом диаметр дистальных мышечных артерий (общие бедренные, плечевые и лучевые артерии) остается без изменений. Описанные процессы, в свою очередь, увеличивают

разницу сопротивлений и, следовательно, усиливают отражение волны, ограничивая передачу энергии пульсовой волны на микроциркуляторное русло. Однако при нормальном старении также снижается градиент жесткости между проксимальными крупными эластическими артериями и дистальными мышечными артериями среднего калибра, что приводит к уменьшению разницы импедансов и оказывает противоположное влияние на передачу энергии пульсовой волны. Параллельно исчезает градиент артериальной жесткости, т.к. проксимальные артерии эластического типа теряют гибкость, а жесткость дистальных мышечных артерий не меняется. В целом падение градиента жесткости оказывает меньшее влияние на величину отраженной волны, чем повышение ригидности стенки аорты (уменьшение демпфирования), которое играет доминирующую роль в усилении отраженных волн. В итоге наблюдается увеличение центрального САД, тогда как плечевое САД остается неизменным [27].

Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) крупных артерий является второй характерной особенностью возрастного ремоделирования. Теоретически уплотнение стенки позволяет компенсировать увеличение просвета и дает возможность нормализовать циркулярное напряжение сосудистой стенки в соответствии с уравнением Lame [28].

Развитие АГ, сахарного диабета, атеросклероза, некоторых ревматологических заболеваний и хронической почечной недостаточности отрицательно сказывается на состоянии сосудистой стенки. В свою очередь усиление артериальной ригидности способствует развитию сердечно-сосудистых событий. При наличии ФР у восприимчивых людей описанные выше процессы усиливаются, что приводит к преждевременным изменениям артериальной стенки. Кроме того, чем раньше отмечалось начало воздействия ФР ССЗ, особенно до 45 лет, тем больший риск сердечно-сосудистой смерти наблюдался, вероятно, в связи с их кумулятивным эффектом и, как следствие, с ускоренным старением сосудов [29]. Таким образом, EVA представляет собой усиление физиологического сосудистого старения. Аспекты этого преждевременного процесса включают эндотелиальную дисфункцию, повышенную артериальную жесткость, утолщение комплекса интима-медиа и нарушение дилатации центральных артерий эластического типа, увеличение амплитуды отраженной волны, гипертрофию мелких сосудов с уменьшением их просвета [15]. В частности, при АГ происходит как расширение просвета, так и утолщение стенки артерий эластического типа, что означает ускоренный процесс старения [30]. Теоретически увеличение толщины стенки компенсирует повышение АД и дилатацию сосуда и, согласно уравнению Lame, способствует нормализации циркулярного артериального напряжения.

Однако на уровне проксимальных эластических артерий, таких как общая сонная артерия у лиц с АГ прирост ТКИМ является недостаточным для компенсации увеличения внутреннего диаметра и подъема АД, поскольку по сравнению с нормотониками периферическое сопротивление у значительно выше вследствие уменьшения внутреннего диаметра мелких артерий и повышения их тонуса [31].

Наряду с падением градиента артериальной жесткости энергия пульсирующего потока снижается недостаточно и, следовательно, передается на мышечные артерии среднего и мелкого калибра, что приводит к нарушению микроциркуляции. Параллельно с этим ослабевает амплификация АД от центра к периферии. Повышенная жесткость крупных артерий приводит к высокому центральному систолическому и пульсовому АД. Кроме того, структурные изменения в мелких резистивных артериях способствуют увеличению амплитуды отраженных волн, что действует синергически с нарастанием скорости пульсовой волны, что также вызывает подъем центрального систолического и пульсового АД. Нарушение соотношения между толщиной стенки и просветом сосуда резистивных артерий приводит к повышению общего периферического сопротивления и среднего АД. Описанные процессы увеличивают нагрузку на миокард, вызывая гипертрофию левого желудочка [32].

Механизмы, объясняющие «неадаптивное» утолщение стенки крупных проксимальных артерий при АГ, неясны. Результаты исследований пациентов с хронической болезнью почек продемонстрировали усиление ремоделирования, а именно – более тонкую стенку сонной артерии, несмотря на больший диаметр просвета для данного АД, что приводило к более высокому периферическому сопротивлению, чем у лиц с АГ. У пациентов с АГ и хронической болезнью почек напряжение стенки сонной артерии имеет прогностическое значение для снижения функции почек. Дефект утолщения артериальной стенки может быть вызван различными механизмами, связанными с чрезмерным разрушением экстрацеллюлярного матрикса, отсутствием пролиферации ГМКС или их апоптозом [33].

Биомаркеры EVA в клинической практике

Существуют данные, что дефицит антивозрастного протеина Klotho или полиморфизм гена Klotho вызывает кальцификацию меди, гиперплазию интимы, дисфункцию эндотелия, артериальную жесткость, АГ и нарушение ангиогенеза. Идентификация его снижения в сыворотке крови поможет стратифицировать пациентов с высоким риском EVA. Предполагается, что белок Klotho обладает антиапоптотическими, антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами, представляя собой перспективную терапевтическую

мишень для предотвращения окислительного стресса в эндотелии, улучшения сократимости ГМКС, предотвращения ремоделирования сердца и сосудов [34].

Опубликован ряд генетических исследований по артериальной жесткости, в частности, описаны маркеры синтеза коллагена. Считается, что дальнейшее их изучение могло бы привести к поиску новых целевых лекарственных средств для этиотропной стратегии лечения сосудистой ригидности, которая будет дополнять традиционную медикаментозную терапию АГ и гиперлипидемии [24].

Оценка сосудистого возраста

Поиск признаков, позволяющих предположить развитие старения сосудов (особенно, преждевременного), усложняет задачу врача-клинициста. Споры по поводу определения синдрома EVA, в том числе, компонентов синдрома гемодинамического старения и признаков повреждения артериальной стенки, продолжаются. Для практических целей необходим двойной набор информации: сообщаемый пациентом (т.е. соответствующие жалобы и анамнез), и данные, полученные врачом во время обследования. И если анализ субъективных данных привычен для врача-клинициста, то относительно регистрации объективных параметров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, возникают разногласия.

Было предложено несколько показателей, указывающих на повреждение артериальной стенки и прогрессирование сосудистого старения. Каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) рассматривается как прямое измерение артериальной жесткости. СРПВ – это скорость, с которой волны давления формируются вдоль аорты и крупных артерий во время каждого сердечного цикла. СРПВ имеет лучшую прогностическую ценность, чем классические ФР ССЗ, возможно, потому что она отражает кумулятивное влияние как известных, так и неидентифицированных ФР на сосудистую стенку [35].

Последний мета-анализ показал: повышение СРПВ на 1 м/с соответствует увеличению риска сердечно-сосудистых событий на 14%, ССЗ – на 15% и общей смертности – на 15%; также прирост СРПВ на 1 стандартное отклонение выше среднего значения (для возраста и пола) означает 40%-ное возрастание сердечно-сосудистого риска [36]. В настоящее время кфСРПВ считается «золотым стандартом» измерения артериальной жесткости. Определение кфСРПВ представляет собой простой, надежный метод и легко реализуется в клинической практике [37]. КфСРПВ включена в перечень показателей субклинического повреждения органов-мишеней Рекомендаций ESH-ESC по лечению АГ [38].

ТКИМ сонной артерии является важным биомар-

кером, отражающим атеросклеротическое поражение сосудистой системы и относится к параметрам локальной центральной артериальной жесткости [39,40]. В настоящее время наиболее часто используемой техникой визуализации является В-режим (реже 3D) ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, который все чаще сочетается с автоматическим анализом и системами измерения, используемыми в научных исследованиях и клинической практике [40,42]. Интерес представляет автоматизированное измерение с помощью радиочастотного ультразвука (РЧУ), которое позволяет определить ТКИМ и диаметр сонной артерии на основе прямого анализа радиочастотных сигналов и обеспечивает высокую точность полученных данных.

При участии European Reference Values Collaboration были разработаны эталонные значения для СРПВ, ТКИМ общей сонной артерии и центрального АД для использования этих методов в клинической практике. Эти референсные интервалы установлены в зависимости от возраста, пола, уровня АД, что облегчает выявление признаков EVA. При «нормальном» старении СРПВ будет постепенно увеличиваться до 12 м/с в 80 лет, но более резкий подъем наблюдается у мужчин после 50 лет; индекс аугментации нарастает к 60 годам нелинейно (после чего сглаживается); систолическое и пульсовое давление амплификации с возрастом уменьшаются [43,44]. Прирост ТКИМ на участке бифуркации сонной артерии в возрасте от 40 до 70 лет у здоровых лиц по данным РЧУ составляет 0,007 мм/год для женщин, и 0,009 мм/год для мужчин [45].

Несколько лет назад был предложен новый подход к оценке артериальной жесткости путем расчета сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), полученного путем комбинирования параметра жесткости β и формулы Bramwell-Hill. Благодаря включению в уравнение плече-лодыжечной СРПВ, CAVI отражает жесткость сосудистой стенки аорты, включая ее сегменты от проксимальной части восходящей аорты до бедренной и большеберцовой артерий. Параметр β в расчетах делает CAVI независимым от значений АД во время измерения. В целом CAVI представляет собой глобальный индекс как центральной, так и периферической жесткости, и, таким образом, является подходящим кандидатом для рутинной оценки сосудистого повреждения и для расчета риска ССЗ [46].

Новые маркеры раннего сосудистого старения

Все больший интерес со стороны профессионального сообщества вызывают другие косвенные маркеры жесткости и/или АД: индекс аугментации (мера повышения давления и отраженной волны, которую следует интерпретировать с учетом частоты сердечных со-

кращений и расстояния до места отражения), центральное аортальное систолическое и пульсовое давление (отражение «истинного» давления, воздействию которого подвергаются органы-мишени) [10].

Для оценки градиента жесткости артериального русла был предложен аорто-брахиальный индекс СРПВ. Параметр представляет собой отношение каротидно-фemorальной СРПВ к каротидно-радиальной СРПВ. Данные ряда исследований позволяют рассматривать аорто-брахиальный индекс СРПВ как возможную замену кфСРПВ, однако требуется проведение дальнейших масштабных испытаний в различных популяциях [47].

Суточный мониторинг АД позволяет регистрировать утренний подъем АД (MBPS), вариабельность САД, нагрузку АД и индекс амбулаторной артериальной жесткости (AASI), но их дополнительная прогностическая ценность пока неясна. Тем не менее, в последнее время интерес вызывает анализ ночного АД, особенно – при лечении пациентов с АГ и субклиническим атеросклерозом. Предполагается, что MBPS должен быть терапевтической целью для профилактики СС событий у пациентов с АГ, а препараты должны обеспечивать 24-часовую эффективность. Кроме того, оценка диапазона раннего утреннего АД может служить важным диагностическим критерием и для нормотензивных лиц [48].

Другим параметром, полученным при суточном мониторинге АД, является индекс жесткости $AASI = 1 - \alpha$, где α – статистический регрессионный наклон между диастолическим и систолическим АД. Однако данные относительно клинической значимости этого критерия, отражающего косвенную артериальную жесткость, достаточно противоречивы [49].

Таким образом, анализ сосудистого старения для определения биологического возраста субъекта – это задача более точного вычисления профиля сердечно-сосудистого риска с целью реклассифицировать лиц младше 50 лет с низким и средним уровнем риска, когда прямые и косвенные параметры повреждения артериальной стенки указывают на несоответствие возраста процессу старения. Это позволит своевременно начать профилактику и, следовательно, снизит вероятность развития сердечно-сосудистых событий.

Основываясь на описанных выше суррогатах оценки артериальной жесткости появляется возможность идентифицировать субъектов с «нормальным» или «ранним» («ускоренным») сосудистым старением. Основное внимание должно уделяться концепции изучения переменных, которые позволят клиницисту оценить предшествующее кумулятивное воздействие многочисленных ФР на артериальную стенку на основе фактически нанесенного ущерба и разработать тактику терапевтического вмешательства.

Лечение раннего сосудистого старения

Поскольку EVA часто начинается в подростковом возрасте, а сердечно-сосудистые события появляются в среднем возрасте, существуют потенциальные шансы замедлить патологическое старение с помощью изменения образа жизни. Из-за невозможности предотвратить естественное старение следует полагаться на терапевтические стратегии, нивелирующие влияние факторов, провоцирующих EVA. Нефармакологические методы лечения способствуют снижению артериальной жесткости и включают изменение рациона питания, а именно – повышенное потребление чеснока, альфа-линолевой кислоты, рыбьего жира, зеленого чая и темного шоколада [35]. В исследовании EVIDENT у здоровых лиц, ведущих сидячий образ жизни, аэробные упражнения умеренной интенсивности были ассоциированы с улучшением структуры и функции сосудов. Физическая активность повышает биодоступность оксида азота и снижает уровень оксидативного стресса и воспалительных маркеров – предикторов эндотелиальной дисфункции, уменьшая, таким образом, риск развития ССЗ [50].

Фармакотерапия также может снизить темпы старения сосудов. В нескольких исследованиях были представлены доказательства того, что антигипертензивные препараты могут замедлять EVA. Так, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) эффективны в снижении артериальной жесткости посредством ингибирования сосудосуживающего эффекта ангиотензина II и улучшения эндотелиальной функции. В частности, было показано, что применение периндоприла как в монотерапии, так и в комбинации с амлодипином приводит к достоверному снижению показателя сосудистого возраста и увеличению сосудистой эластичности [51, 52]. Кроме того, фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина, помимо достижения целевых значений АД и липидного спектра, способствовала уменьшению кфСРПВ [53, 54]. Антагонисты альдостерона также положительно влияют на функцию эндотелия. Периферические вазодилататоры и блокаторы кальциевых каналов снижают АД и отраженную волну благодаря влиянию на общее периферическое сосудистое сопротивление. Брадикардия, вызванная системной бета-адренергической блокадой, увеличивает абсолютную продолжительность систолы, позволяя отраженной волне быстрее возвращаться к аорте и повышать индекс аугментации. Новые антидиабетические препараты, такие как инкретины и ингибиторы SGLT2, способствуют снижению как офисного, так и суточного АД. Эти потенциальные ангиопротекторные свойства могут иметь большое значение для пациентов с признаками EVA. Лечение статинами позволяет уменьшить проявления EVA у пациентов с дислипидемией [17].

Было установлено, что длительный контроль АГ нивелирует ранние сосудистые изменения и оказывает долгосрочное положительное влияние на артериальную жесткость, уменьшая СРПВ с течением времени [55]. Продолжающееся во Франции до 2020 г. рандомизированное контролируемое исследование SPARTE нацелено на сравнение различных стратегий лечения для снижения артериальной жесткости по данным кфСРПВ [56].

Новые методы лечения

Результаты экспериментальных исследований селективного непептидного агониста рецептора ангиотензина-II (AT2), называемого соединением 21 (C21), показали, что эта относительно небольшая молекула обеспечивает некоторую вазопротекцию, связанную с противовоспалительным и антиремоделлирующим действием на артериальную стенку. В ряде работ описано снижение артериальной жесткости в моделях с индуцированной АГ и диабет-ассоциированным атеросклерозом у животных [57]. Интересно, что влияние C21 на АД довольно ограничено, поэтому является способом выборочного улучшения артериальной податливости, а не ведет вторично к снижению АД. Другие важные свойства C21 включают нейропротекцию и улучшение метаболизма глюкозы [58].

Было предложено использовать каллистратин – эндогенный белок, обладающий ангиопротекторным свойством, в качестве мощного ингибитора клеточного старения и повреждения сосудов. Он уменьшает сосудистое старение с помощью регулирования пути микро РНК-34а-СИРТ1, и более того, он, по-видимому, препятствует сокращению теломер и предотвращает EVA [59].

Другим способом лечения артериальной жесткости является попытка воздействия с помощью чрезкожной электрической нейростимуляции (TENS). Это физиче-

ское вмешательство изучалось в рандомизированном контролируемом исследовании у 24 здоровых добровольцев с оценкой индекса аугментации (AIx) и гемодинамических показателей. Результаты показали, что применение ганглионарной TENS снижает артериальную жесткость у молодых людей, а также гемодинамические показатели в группе среднего возраста. Этот метод, считают авторы, может стать эффективной терапией для лечения АГ, но необходимо проведение более масштабных исследований [60].

Заключение

Патологическое старение, прогрессирующее на протяжении ряда лет, предрасполагает к развитию ранних сердечно-сосудистых событий, включая ИБС, сердечную недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и хроническую болезнь почек. Раннее выявление и агрессивное лечение лиц с высоким относительным риском может замедлить патологическое старение сосудов и, следовательно, задержать или предотвратить последующие сердечно-сосудистые катастрофы. Разрабатываемые препараты должны не только снижать АД, но также воздействовать на артериальную жесткость, ремоделирование сосудов и на другие детерминанты субклинического атеросклероза. Установление оптимального уровня АД для инициации антигипертензивной терапии и оптимального целевого медикаментозного вмешательства для минимизации патологического старения артерий – это вопросы, которые потребуют проведения дальнейших научных изысканий.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Nilsson P.M. Early vascular ageing – a concept in development. *European Endocrinology*. 2015;11(1):26-31. DOI:10.17925/EE.2015.11.01.26.
2. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises (part I). *Circulation*. 2003;107:139-46. DOI:10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7.
3. Canto J.G., Kiefe C.I., Rogers W.J., et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(19):2120-7. DOI:10.1001/jama.2011.1654.
4. Nilsson P.M. Early vascular ageing (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:547-52. DOI:doi.org/10.2147/VHRM.S1094.
5. Leonard A. The theories of Thomas Sydenham (1624-1689). *J R Coll Physicians*. 1990;24:141-3.
6. Arutyunov A.G., Nozdin A.V., Shavgulidze K.B., et al. Differences between passport and biological (actual) age in the population of Russian patients suffering from arterial hypertension (analysis of the HYPERION register). *Ter Arkhiv*. 2018;4:21-8 (In Russ) [Арутюнов А.Г., Ноздрин А.В., Шавгулидзе К.Б., и др. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра ГИПЕРИОН). *Терапевтический Архив*. 2018;4:21-8] DOI:10.26442/terarkh201890421-28.
7. Milei J., Ottaviani G., Lavezzi A.M., et al. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol*. 2008;24(2):137-41. DOI:10.1016/S0828-282X(08)70570-1.
8. Bouissou C., Lacolley P., Dabire H., et al. Increased stiffness and cell-matrix interactions of abdominal aorta in two experimental nonhypertensive models: long-term chemically sympathectomized and sinoaortic denervated rats. *J Hypertens*. 2014;32(3):652-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000000073.

9. Doyon A., Kracht D., Bayazit A.K., et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents. *Hypertension*. 2013;62:550-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297.
10. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
11. Lee S.J., Park S.H. Arterial ageing. *Korean Circ J*. 2013;43(2):73-9. DOI:10.4070/kcj.2013.43.2.73.
12. Triantafyllidis H., Trivoliou P., Ikonomidis I., et al. Is arterial hypertension control enough to improve aortic stiffness in untreated patients with hypertension? A 3-year follow-up study. *Angiology*. 2015;66(10):904-10. DOI:10.1177/0003319714552811.
13. Napoli C., D'Armiento F.P., Mancini F.P., et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-90. DOI:10.1172/JCI119813.
14. Nilsson P., Boutouyrie P., Cunha P., et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31:1517-26. DOI:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
15. Iurciuc S., Cimpean A.M., Mitu F., et al. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a "never ending" and challenging story in cardiology? *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:1339-45. DOI:10.2147/CI.A.141265.
16. Kotsis V., Antza C., Stabouli S. Pathophysiology of early vascular ageing-opportunities for treatment. *The Open Hypertension Journal*. 2013;5(Suppl 1:M2):58-62. DOI:10.2174/1876526201305010058.
17. Pitale S., Sahasrabudde A. Fetal origin of vascular aging. *Indian J Endocrinol Metabol*. 2011;15(Suppl 4):289-97. DOI:10.4103/2230-8210.86971.

18. Coimbra B.M., Carvalho C.M., Moretti P.N., et al. Stress-related telomere length in children: a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2017;92:47-54. DOI:10.1016/j.jpsychires.2017.03.023.
19. Steven G., Chrysant S.G., Chrysant G.S. The age-related hemodynamic changes of blood pressure and their impact on the incidence of cardiovascular disease and stroke: new evidence. *J Clin Hypertens*. 2014;16(2):87-90. DOI:10.1111/jch.12253.
20. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R., et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2010;65(10):1028-41. DOI:10.1093/gerona/gdq113.
21. Le J., Zhang D., Menees S., et al. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circulation*. 2010;3:8-14. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.880070.
22. Kruglikova A.S., Strazhesko I. D., Tkacheva O. N., et al. Relationship of cardiovascular risk factors and biology of telomeres with signs of vascular aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):11-7. (In Russ.) [Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(3):11-7].
23. Denil S.L., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., et al. On cross-sectional associations of leukocyte telomere length with cardiac systolic, diastolic and vascular function: the Asklepios study. *PLoS One*. 2014;9:e115071. DOI:10.1371/journal.pone.0115071.
24. Logan J.G., Engler M.B., Kim H. Genetic determinants of arterial stiffness. *J Cardiovasc Transl Res*. 2015;8:23-43. DOI:10.1007/s12265-014-9597-x.
25. Yiannoutsos A., Levy B.I., Safar M.E., et al. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2014;32(2):216-24. DOI:10.1097/HJH.000000000000021.
26. Anwar M.A., Shalhoub J., Lim C.S. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J Vasc Res*. 2012;49:463-78. DOI:10.1159/000339151.
27. Redheuil A., Yu W.C., Mousseaux E., et al. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1262-70. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.012.
28. Safar M.E., O'Rourke M.F., Frohlich E.D. Blood pressure and arterial wall mechanics in cardiovascular disease. London: Springer-Verlag; 2014. DOI:10.1007/978-1-4471-5198-2.
29. Berry J.D., Dyer A.D., Cai X., et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9. DOI:10.1056/NEJMoa1012848.
30. Engelen L., Ferreira I., Stehouwer C.D., et al. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34(30):2368-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehs380.
31. Parati G., Ochoa J.E., Salvi P., Schillaci G. Arterial stiffness and blood pressure variability. In: Nilsson PM, ed. Early vascular aging. New directions in cardiovascular protections. London: Elsevier Inc; 2015.
32. Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A., et al. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(6):S87-91.
33. Briet M., Collin C., Karras A., et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):967-74. DOI:10.1681/ASN.2010080863.
34. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2018;5171945. DOI:10.1155/2018/5171945.
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. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
36. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehq024.
37. Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C., et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values". *Eur Heart J*. 2010;31:2338-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehq165.
38. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36:1953-2041. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
39. Hald E.M., Lijfering W.M., Mathiesen E.B., et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):226-30. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.302162.
40. Polak J.F., Sacco R.L., Post W.S., et al. Incident stroke is associated with common carotid artery diameter and not common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2014;45(5):1442-6. DOI:10.1016/j.jacc.2015.08.888.
41. Makris G.C., Lavida A., Griffin M., et al. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):377-83. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.006.
42. Teynor A., Caviezel S., Dratva J., et al. An automated, interactive analysis system for ultrasound sequences of the common carotid artery. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(8):1440-50. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.015.
43. Alametsä J., Palomäki A. Comparison of local pulse wave velocity values acquired with EMFI sensor. *Fin J Med*. 2012;4(2):89-98.
44. Williams B., Lacy P.S. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):705-13. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.088.
45. Buljan K., Butković-Soldo B., Jančuljak D., et al. Relationship between age and thickness of carotid arteries in a population without risk factors for atherosclerosis. *Coll Antr*. 2015;39(3):779-84.
46. Grillo A., Lonati A.M., Guida V., Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24-h blood pressure profiles. *European Heart Journal Suppl*. 2017;19(Suppl B):17-23. doi.org/10.1093/eurheartj/suw060.
47. Fortier C., Sidibé A., Desjardins M.P., et al. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging. *Hypertension*. 2017;69(1):96-101. DOI:10.1161/hypertensionaha.116.08409.
48. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;95:67-74. doi.org/10.1093/qjmed/95.2.67.
49. Stabouli S., Papakatsika S., Kotronis G., et al. Arterial stiffness and SBP variability in children and adolescents. *J Hypertens*. 2015;33(1):88-95. DOI:10.1097/HJH.0000000000000369.
50. Recio-Rodriguez J.A., Gómez-Marcos M.A., Agudo-Conde C., et al. EVIDENT 3 Study: A randomized, controlled clinical trial to reduce inactivity and caloric intake in sedentary and overweight or obese people using a smartphone application. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9633. DOI:10.1097/MD.00000000000009633.
51. Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? *Atmosphere. Cardiology News*. 2016;3:2-10. (In Russ.) [Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? Атмосфера. Новости Кардиологии. 2016;3:2-10].
52. Nedogoda S.V., Palashkin R.V., Ledyeva A.A., et al. Prevention of early vascular aging in obesity during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Doctor.Ru*. 2016;11(128):5-9. (In Russ.) [Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доктор.Ру. 2016;11(128):5-9].
53. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., et al. Optimization of blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in patients with arterial hypertension. *Russian Cardiology Journal*. 2018;4(156):131-42. (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал. 2018;4(156):131-42]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4.
54. Kobalava Z.D., Kotovskaya Yu.V., Semagina I.M. Markers of cardiovascular aging: the effects of multicomponent therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(3):46-52 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии. Клиническая Фармакология и Терапия. 2016;25(3):46-52].
55. Ong K.T., Delorme S., Pannier B., et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1034-42. DOI:10.1097/HJH.0b013e328346a583.
56. Laurent S., Mousseaux E., Boutouyrie P. Arterial stiffness as an imaging biomarker: are all pathways equal? *Hypertension*. 2013;62:10-2. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01372.
57. Chow B.S.M., Koulis C., Krishnaswamy P., et al. The angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 is protective in experimental diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetologia*. 2016;59:1778. DOI:10.1007/s00125-016-3977-5.
58. Paulis L., Becker S.T., Lucht K., et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in Nω-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension: the effect on pulse wave velocity and aortic remodeling. *Hypertension*. 2012;59:485-92. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185496.
59. Guo Y., Li P., Gao L., et al. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. *Aging Cell*. 2017;16(4):837-46. DOI:10.1111/acel.12615.
60. da Silva M.L., Chiappa G.R., da Silva V.M., et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral to central blood pressure ratio in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(4):293-7. DOI:10.1111/cpf.12227.

About the Authors:

Nadezhda V. Burko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University

Irina V. Avdeeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University

Valentin E. Oleynikov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Penza State University

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Бурко Надежда Валерьевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет

Авдеева Ирина Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет

Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Пензенский государственный университет

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ Кардиологии