

## Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра «ГИПЕРИОН»)

А.Г. АРУТЮНОВ<sup>1</sup>, А.В. НОЗДРИН<sup>2</sup>, К.Б. ШАВГУЛИДЗЕ<sup>3</sup>, Д.С. ТОКМИН<sup>2</sup>, И.В. ОСАДЧИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Ай Пи Ти Медицина», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский центр GMS Clinic, Москва, Россия

### Резюме

Возраст пациента является важнейшим фактором, определяющим высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Предметом современных исследований стало изучение клинической роли биологического возраста пациента и его отличия от паспортного возраста.

**Цель исследования** – анализ выраженности различия этих величин в реальной клинической практике у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), на основании открытого многоцентрового регистра по отслеживанию эффективности терапии у пациентов с гипертонической болезнью «ГИПЕРИОН», проведенного Евразийской ассоциацией терапевтов при поддержке компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в рамках открытого многоцентрового регистра «ГИПЕРИОН». В финальный анализ регистра включены 1441 пациент, из них 638 мужчин (44%), 803 женщины (56%) в возрасте от 24 до 90 лет. Все пациенты наблюдались в первичном звене здравоохранения (55 центров в 47 городах России) по поводу АГ, получали не менее двух гипотензивных препаратов. По данным о 1424 пациентах с использованием шкалы QRISK-2 модификации 2017 г. рассчитан биологический возраст.

**Результаты и обсуждение.** Абсолютное большинство пациентов (83,7%) имели биологический возраст >70 лет, в то время как паспортный возраст абсолютного большинства (65,3%) находится в диапазоне  $\geq 50$ , но  $\leq 69$  лет. Медианное различие биологического и паспортного возраста составило 15 лет. В среднем у мужчин, страдающих гипертонической болезнью, биологический возраст превосходил паспортный на 17,6 года, а у женщин – на 13,4 года. Разность между величиной биологического и паспортного возраста и уровень систолического давления во всех возрастных группах имела прямую корреляционную связь. При уровне систолического артериального давления >181 мм рт. ст. разность между биологическим и паспортным возрастом оказалась максимальной, достигая наибольших значений в самой молодой возрастной группе (30–39 лет).

**Заключение.** Анализ фактического (биологического) возраста должен стать обязательной процедурой, позволяющей более полно оценить исходный терапевтический статус пациента, что особенно важно у больных в возрасте 30–50 лет. Это необходимо не только с позиции изменения проводимой терапии, но и для понимания прогноза пациента.

*Ключевые слова:* регистр «ГИПЕРИОН», возраст пациентов, артериальное давление, терапия гипертонической болезни.

## Differences between passport and biological (actual) age in the population of Russian patients suffering from arterial hypertension (analysis of the «HYPERION» register)

A.G. ARUTYUNOV<sup>1</sup>, A.V. NOZDRIN<sup>2</sup>, K.B. SHAVGULIDZE<sup>3</sup>, D.S. TOKMIN<sup>2</sup>, I.V. OSADCHIY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>ИПТ Медицина", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical center GMS Clinic, Moscow, Russia

The age of the patient is the most important factor determining the high risk of cardiovascular diseases. The subject of modern research was the study of the clinical role of the patient's biological age and its difference from passport age.

The **aim** of the study was to analyze the severity of the difference in these values in real clinical practice in patients suffering from arterial hypertension (AH) on the basis of an open multicenter register to monitor the effectiveness of therapy in patients with hypertension "HYPERION", conducted by the Eurasian Association of Therapists with the support of the company "Gedeon Richter" (Hungary).

**Materials and methods.** The study was carried out within the open multi-center register "HYPERION". The final analysis of the register included 1441 patients, including 638 men (44%), 803 women (56%) aged 24 to 90 years. All patients were observed in primary health care (55 centers in 47 cities of Russia) for hypertension, received at least two hypotensive drugs. According to the data on 1424 patients using the QRISK-2 scale of 2017 modification, the biological age was calculated.

**Results and discussion.** The absolute majority of patients (83,7%) had biological age >70 years, while the passport age of the absolute majority (65,3%) is in the range  $\geq 50$ , but  $\leq 69$  years. Median difference between biological and passport age was 15 years. On average, in men suffering from hypertension, the biological age exceeded the passport age by 17.6 years, and in women – by 13.4 years. The difference between the value of biological and passport age and the level of systolic pressure in all age groups had a direct correlation. At systolic blood pressure >181 mm Hg, the difference between biological and passport age was the maximum, reaching the highest values in the youngest age group (30–39 years).

**Conclusion.** Analysis of the actual (biological) age should be a mandatory procedure that allows a more complete assessment of the initial therapeutic status of the patient, which is especially important in patients aged 30–50 years. This is necessary not only from the standpoint of changing the current procedure, but also to understand the patient's prognosis.

*Keywords:* register "HYPERION", the patients' age, blood pressure, therapy of hypertension.

АГ – артериальная гипертензия  
 АД – артериальное давление  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела  
 ОР – относительный риск  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СД – сахарный диабет  
 СПВ – скорость пульсовой волны

Важнейшим фактором, определяющим высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является возраст пациента. Предметом современной дискуссии стало клиническое значение понятий «истинный возраст пациента» и «биологический возраст пациента», которые рассматриваются как синонимы. Что следует интернисту понимать под этим термином? Чем это понятие отличается от понятия «паспортный возраст», и что гораздо важнее для интерниста, по какой из этих величин определять прогноз и планировать индивидуальную терапию? Логично считать, что, например, при паспортном возрасте 30 лет и расчетном биологическом возрасте 40–50 лет не только произошли более существенные морфологические изменения в органах и системах «молодого» пациента (в первую очередь, в сосудистой стенке), но и «потеряно» 10–20 лет из жизни пациента, так как индивидуальная тактика лечения и профилактики выстраивалась на основе паспортного возраста, следовательно, более агрессивная терапия и anti-aging терапия не проводились.

Современные технологии позволяют использовать метод точной оценки биологического возраста пациента через определение длины теломер в лейкоците, однако пока эта методика остается дорогостоящей и неприменимой в повседневной практике. Поиск более удобных методик является важнейшей задачей современной медицины.

Логично считать, что чем больше разность между паспортным и биологическим возрастом пациента, тем тяжелее прогноз и тем более агрессивной должна быть индивидуальная терапия. Если паспортный возраст определить легко и не обременительно для врача, то расчет биологического возраста, как уже было сказано, требует временных затрат. В связи с этим оценить, насколько оправдана и применима такая процедура и, главное, насколько значимо различие этих величин в реальной клинической практике, стало целью настоящего исследования.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках открытого многоцентрового регистра по отслеживанию эффективности проводимой терапии у пациентов с гипертонической болезнью «ГИПЕРИОН». В регистр включены 1441 пациент, из них 638 мужчин (44%) и 803 женщины (56%) в возрасте от 24 до 90 лет. Все пациенты наблюдались в первичном амбулаторном звене здравоохранения (55 центров в 47 городах России) по поводу АГ, получали не менее двух антигипертензивных препаратов. Комбини-

рованные препараты получали 32% пациентов. У 26% пациентов имелась 1-я степень повышения артериального давления (АД), у 48% – 2-я и у 36% – 3-я. В ходе наблюдения 14% пациентов перенесли либо транзиторную ишемическую атаку, либо нарушение мозгового кровообращения; у 19% пациентов имелась стабильная ишемическая болезнь сердца; 9% за время наблюдения перенесли острый инфаркт миокарда (ИМ). В финальный анализ не вошли пациенты с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации составило 71,76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) среди всех участников исследования составило 30,2 кг/м<sup>2</sup> (среди мужчин – 29,4 кг/м<sup>2</sup>, среди женщин – 30,9 кг/м<sup>2</sup>). Несмотря на случайную выборку пациентов, в исследование не вошел ни один пациент с ИМТ <25. Всем пациентам рассчитывали биологический возраст сердца по шкале QRISK-2 в модификации 2017 г. [1]. Шкала доступна онлайн по ссылке: [www.qrisk.org](http://www.qrisk.org), в ней учитываются следующие параметры:

- Возраст (25–84 года)
- Пол
- Этническая принадлежность
- Курение:
  - не курит
  - ранее курил
  - курит <10 сигарет в день
  - курит 10–19 сигарет в день
  - курит >10 сигарет в день
- Сахарный диабет (СД):
  - нет
  - СД 1-го типа
  - СД 2-го типа
- Стенокардия у родственников в возрасте <60 лет
- Хроническая болезнь почек
- Фибрилляция предсердий
- Гипотензивная терапия
- Ревматоидный артрит
- Уровень холестерина и липопротеинов высокой плотности
- Уровень систолического АД (САД)
- ИМТ

Анализ этих параметров в автоматическом режиме позволяет рассчитать индивидуальный риск и определить биологический возраст сердца.

Из 1441 пациента все необходимые данные для расчета биологического возраста были зарегистрированы по 1424 пациенту. Из 1424 пациентов у 369 биологический возраст оказался >84 лет, что превышает верхнюю границу точного прогнозирования модели QRISK-2. Показатели данных пациентов отражены на рис. 2, но исключены из анализа различий между паспортным и биологическим возрастом в

*Сведения об авторах:*

**Ноздрин Алексей Васильевич** – сотрудник аналитической группы ООО «Ай Пи Ти Медицина»

**Токмин Данил Сергеевич** – сотрудник аналитической группы ООО «Ай Пи Ти Медицина»

**Осадчий Иван Владимирович** – сотрудник аналитической группы ООО «Ай Пи Ти Медицина»

**Шавгулдзе Кристина Бичиковна** – к.м.н., зав. терапевтическим стационаром GMS Clinic

*Контактная информация:*

**Арутюнов Александр Григорьевич** – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова;  
 e-mail: [agarutyunov@mail.ru](mailto:agarutyunov@mail.ru)

разрезах разных половозрастных групп и систолического давления (табл. 1–3).

Паспортный возраст определяли по дате рождения пациента.

## Результаты

Анализ данных 1441 пациента показал, что 86% пациентов были старше 50-летнего возраста, в возрастной группе старше 60 лет отмечено устойчивое превалирование женщин над мужчинами. Распределение по возрастным группам представлено на рис. 1. Данные, приведенные на рис. 2, показывают, что абсолютное большинство пациентов (83,7%) имеют биологический возраст >70 лет, в то время как паспортный возраст у абсолютного большинства (65,3%) <70 лет и находится в диапазоне  $\geq 50$ , но  $\leq 69$  лет. Медианное различие биологического и паспортного возраста составило 15 лет.

Представляло большой интерес не только изучение различий паспортного и биологического возраста в разных возрастных группах, но и сравнение этого параметра у мужчин и женщин. В табл. 1 представлено соотношение изучаемых величин у мужчин. Приведенные данные позволяют считать, что наибольшая разность между изучаемыми величинами наблюдается в молодом возрасте. Так, в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет биологический возраст превосходил паспортный на 29,9 и 23,9 года соответственно. Различие между сравниваемыми величинами значительно сокращалось начиная с 60 лет (достигая уровня в 14 лет), а в возрастной группе старше 70 лет оно становилось минимальным – 6,7 года. В среднем у мужчин, страдающих гипертонической болезнью, биологический возраст превосходил паспортный на 17,6 года. Интересно отметить, что только у трех пациентов из 638 наблюдалось равенство изучаемых величин (или биологический возраст оказался меньше паспортного), причем все пациенты относились к возрастной группе старше 60 лет.

В табл. 2 представлено соотношение изучаемых величин у женщин. Приведенные данные позволяют считать, что и в этой популяции, так же как и у мужчин, наибольшая разность между изучаемыми величинами наблюдается в молодом возрасте, однако различие между сравниваемыми величинами было меньшим. Так, в возрастной группе 30–39 и 40–49 лет биологический возраст превосходил пас-

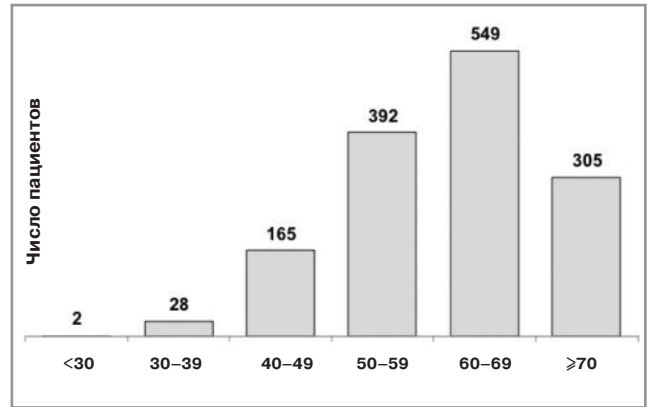


Рис. 1. Распределение пациентов по паспортному возрасту (годы).

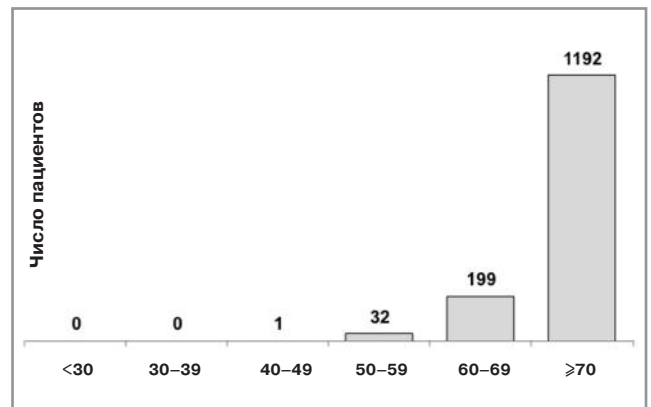


Рис. 2. Распределение пациентов по биологическому возрасту (1424 пациента, по которым были замерены все необходимые данные для расчета биологического возраста).

портный на 22 года. Различие между сравниваемыми величинами значительно сокращалось начиная с 60 лет (достигая уровня в 11,9 года), а в возрастной группе старше 70 лет оно становилось минимальным – 5,8 года. В среднем у женщин, страдающих гипертонической болезнью, биологический возраст превосходил паспортный на 13,4 года. Инте-

Таблица 1. Соотношение паспортного и биологического возраста у мужчин

Возрастная группа, годы	Число наблюдений	Число наблюдений с достоверно рассчитанным биологическим возрастом*	Среднее значение QRISK-2, %	Средний биологический возраст, годы	Число пациентов с биологическим возрастом, равным паспортному или меньше него	Средняя разность в биологическом и паспортном возрасте
<30	3	1	16,10	68,00	0,0	42,0
30–39	22	20	19,55	65,10	0,0	29,9
40–49	91	82	23,36	69,72	0,0	23,9
50–59	210	174	29,93	73,72	0,0	18,8
60–69	229	166	37,61	77,66	1,0	14,1
≥70	83	41	46,44	80,32	2,0	6,7
Итого...	638	484	33,47	74,58	3,0	17,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – из 1441 пациента (638 мужчин, 803 женщины) все необходимые данные для расчета биологического возраста были собраны по 1424 пациенту (633 – мужчины, 791 – женщины). Среди них достоверная оценка биологического возраста с применением модели QRISK-2-2017 (рассчитанный биологический возраст не превышал 84 лет – верхняя граница точности модели) была возможна по 1055 пациентам (484 мужчины, 571 женщина).

**Таблица 2.** Соотношение паспортного и биологического возраста у женщин

Возрастная группа, годы	Число наблюдений	Число наблюдений с достоверно рассчитанным биологическим возрастом*	Среднее значение QRISK-2, %	Средний биологический возраст, годы	Число пациентов с биологическим возрастом, равным паспортному или меньше него	Средняя разница в биологическом и паспортном возрасте
<30	–	–	–	–	–	–
30–39	6	6	4,93	57,67	0,0	22,0
40–49	73	69	15,45	67,46	0,0	22,3
50–59	182	159	19,46	71,30	0,0	16,3
60–69	320	237	28,73	76,27	0,0	11,9
≥70	222	100	41,33	80,54	4,0	5,8
Итого...	803	571	28,54	74,37	4,0	13,4

**Таблица 3.** Различия между биологическим и паспортным возрастом в зависимости от исходного уровня САД

Паспортный возраст, годы	Уровень САД, мм рт. ст.			
	<140	140–160	161–180	>181
<30	42,0	*	*	*
30–39	25,4	26,6	28,7	48,0
40–49	17,7	22,5	24,7	27,9
50–59	12,3	16,9	19,0	21,4
60–69	10,3	12,1	14,2	15,0
≥70	3,7	6,1	6,6	8,8

*Примечание.* \* – в подгруппу не попал ни один пациент. Данные по подгруппе «<30 лет» могут быть искажены маленькой выборкой.

решно отметить, что только у четырех пациентов из 803 наблюдалось равенство изучаемых величин (или биологический возраст оказался меньше паспортного), причем все пациенты относились к возрастной группе старше 70 лет.

Сравнение разности между величиной биологического и паспортного возраста с уровнем САД приведено в табл. 3. Данные, приведенные в таблице, позволяют отметить, что во всех возрастных группах отмечается прямая корреляционная связь изучаемых величин. Так, при уровне САД >181 мм рт. ст. разность между биологическим и паспортным возрастом была максимальной, достигая наибольших значений в самой молодой возрастной группе (30–39 лет). Различия между сравниваемыми величинами значимо сокращались начиная с 60 лет (достигая уровня в 15 лет), а в возрастной группе старше 70 лет оно становилось минимальным – 8,8 года.

## Обсуждение

Существенное различие биологического и паспортного возраста у конкретного пациента не только ставит на повестку дня вопросы оценки индивидуального прогноза, но и поднимает проблему персонализированного подхода к лечению, в том числе и АГ. Традиционный подход к возрастной идентификации пациента, основанный на принципе фенотипического соответствия, т. е. наличия первичных признаков старения (седые волосы, саркопения, морщины на коже) либо наличия возраст-ассоциированных заболеваний – сердечно-сосудистых, онкологических, деменции, остеопороза, артрита, СД 2-го типа, свидетельствующих о принадлежности к старшим возрастным группам, – бесспорен, но применим у малого количества пациентов, носит качественный, но не количественный характер и верифи-

цирует очевидное. Современный взгляд на старение позволяет считать, что этот процесс, имеющий общие для всех индивидуумов закономерности, развивается с различной скоростью у каждого конкретного пациента. Так, усиление окислительного стресса, повышение жесткости артериальной стенки уже в молодом «паспортном» возрасте, задолго до развития характерного старческого фенотипа, позволит с уверенностью говорить о превалировании биологического возраста над паспортным и обоснованно сформировать принципиально другую терапевтическую оценку пациента, предполагая наличие в этом случае вовлеченности в патологический процесс иммунной системы, эндокринной системы (гипогонадизм), развития патологии костей и суставов, формирования ишемических изменений в органах, снижения фильтрационной функции почек и детоксикационной функции печени, т. е. позволит рассматривать пациента как принадлежащего к существенно более старшей возрастной группе, несмотря на его «молодой паспортный возраст». В такой ситуации приобретает особое значение обсуждение индивидуального плана anti-aging терапии. Важность этого подхода наглядно продемонстрирована в исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) [2]. Это исследование, начавшееся в 1992 г., продолжается и в настоящее время. Один из аспектов исследования – сравнение рисков смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих АГ, с учетом их биологического и паспортного возраста [3] – выполнен у 1466 пациентов. Биологический возраст оценивали по следующим параметрам: а) 6-минутный тест ходьбы, в ходе выполнения которого определяли скорость движения: <0,8 м/с оценивалось 1 баллом, >0,8 м/с – 0 баллов, тест не выполнен – 2 баллами; б) когнитивные функции пациента оценивали по результатам теста MMSE: (>28) – 0 баллов; (27–28) –



1 балл; ( $\leq 26$ ) – 2 балла. Наибольшее различие между биологическим и паспортным возрастом зафиксировано при суммарном числе баллов 2–4, минимальное – при суммарном числе баллов 0–1. В целом, в возрастной группе (паспортный возраст) <70 лет уровень диастолического АД (ДАД) не обладал достоверной прогностической ценностью. В рамках этой группы выделены две подгруппы: минимальное различие возрастов (0–1 балл;  $n=606$ ) и максимальное различие возрастов (2–4 балла;  $n=801$ ). Оказалось, что наибольшим отрицательным прогностическим влиянием обладал параметр «ДАД <70 мм рт. ст.», причем у пациентов с максимальным различием биологического и паспортного возраста (2–4 балла) относительный риск (ОР) составил 1,45 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,18–1,77;  $p=0,001$ ), а у лиц с минимальным различием возрастов ОР=1,09 (95% ДИ 0,76–1,55). Уровни ДАД 71–90 и >90 мм рт. ст. не обладали значимым прогностическим влиянием. Аналогичные данные о прогностической роли низкого ДАД у пациентов со значимым превалированием биологического возраста над паспортным и лиц старше 80–85 лет приведены еще в нескольких работах [4–6]. Прогностическая роль низкого ДАД объясняется, с одной стороны, снижением перфузионного давления в миокарде [7] и, следовательно, потенцированием ишемии миокарда, а с другой – увеличением пульсового давления, свидетельствующим о возросшей сосудистой жесткости [8]. Прогностическая предсказательная роль биологического возраста в сравнении с паспортным оказалась достоверно более значимой. В работе E.L. Morgan [9] у 9389 пациентов в возрасте 30–75 лет, включенных в базу данных National Health and Nutrition Examination Survey III, определено, что 10 биомаркеров, по которым оценивался биологический возраст (С-реактивный белок, креатинин, гликированный гемоглобин, уровень САД, альбумин плазмы крови, общий холестерин, наличие цитомегаловирусной инфекции, уровень щелочной фосфатазы, объем форсированного выдоха, уровень азота мочевины), включенные в модели на основе алгоритма P. Klementz и S. Doubal [10], позволяют достоверно и точно определять биологический возраст пациента. Сравнение предсказательной ценности расчетной величины биологического возраста, полученной на основе этих маркеров, с предсказательной ценностью паспортного возраста оценивалось в течение 18 лет. За период наблюдения зафиксировано 1843 летальных исхода. Риск развития сердечно-сосудистых событий, в том числе и сердечно-сосудистой смерти, рассчитанный на основе биологического возраста и паспортного возраста, составил соответственно: ОР=1,09 (95% ДИ 1,08–1,09) и ОР=1,01 (95% ДИ 0,99–1,02). Легко видеть, что именно биологический возраст позволял достоверно предсказать прогноз.

В исследовании Long Life Family Study (LLFS) [11] определение 19 параметров, распределенных в 6 кластеров: воспалительный кластер (С-реактивный белок, интерлейкин-6, NT-proBNP, абсолютное количество моноцитов, количество лейкоцитов); гематологический кластер (параметры клинического анализа крови – RDW, MCV, уровень гемоглобина, рецепторы трансферрина); кластер маркеров СД (HbA1c, sRAGE, уровень адипонектина, IGF1); липидный кластер (уровень общего холестерина); эндокринный кластер (альбумин, связанный с половыми гормонами, дегидроэпандростерона сульфат); нефрологический кластер (уровень альбумина, креатинин, цистатин С) – для расчета биологического возраста у 4704 пациентов в возрасте от 30 до 110 лет показало, что различные комбинации биомаркеров формируют истинный биологический возраст пациента, который радикально разнится при одинаковом пас-

портном возрасте. Именно биологический, а не паспортный возраст отражает уровень физической активности, заболеваемости и смертности.

Еще одним способом установления биологического возраста пациента служит метод определения длины теломер в ядре лейкоцитов, что является достоверным, но по-прежнему дорогостоящим способом, неприменимым в реальной клинической практике.

Различие биологического и паспортного возраста становится очевидным уже в молодом возрасте, особенно у пациентов, подвергающихся воздействию сразу множества факторов риска. Следовательно, определение биологического возраста позволит индивидуализировать профилактику возраст-ассоциированных заболеваний. Одной из теорий, объясняющих начало расхождения значений паспортного и биологического возраста уже в молодом возрасте, является теория накопления генетических ошибок под воздействием внешних факторов при делении клетки. Уровень накопления ошибок находится в прямой корреляционной связи с активностью деления клетки. Учитывая тот факт, что наивысшая активность деления клеток отмечена в возрасте до 30 лет, принято считать, что 70% ошибок будут накоплены уже в молодом (до 30 лет) возрасте, а 30% ошибок сформируются в старших возрастных группах.

Анализ 10 биомаркеров старения у 954 пациентов, включенных в исследование Dunedin Study Birth Cohort [12] в момент рождения, и сопоставление этих данных с функциональным состоянием бронхолегочной системы, состоянием периодонта, сердечно-сосудистой, иммунной и ренальной систем в период третьего-четвертого десятилетия жизни пациента, когда манифестация возраст-ассоциированных заболеваний еще не достигла доминирующего характера, показало, что темпы старения начинают различаться в более ранние сроки. Так, увеличение биологического возраста всего на 1 год приводило к ускорению темпов последующего старения на 0,05 года в последующий календарный год. Важно отметить, что фенотип пациентов в молодом паспортном возрасте не позволял предполагать высокие темпы старения у абсолютного большинства исследуемых. Сравнительный анализ фенотипа пациента по фотографии, сделанной в конце третьего десятилетия жизни, и его биологического возраста, проведенный студентами университета Duke, показал умеренную корреляционную зависимость изучаемых параметров ( $r=0,21$ ;  $p<0,001$ ). Эти данные еще раз подчеркивают, что расчет биологического возраста позволит задолго до развития характерного фенотипа выявить пациентов с высоким темпом старения и индивидуализировать их терапию.

Таким образом, биологический возраст стал интегральным прогностическим фактором, однако в реальной клинической практике очень важно учесть, что биологический возраст, помимо прогноза, отражает степень конкретных морфологических изменений в сосудистой стенке и сердце [13]. Большой биологический возраст соответствует большей жесткости сосудистой стенки, что подразумевает комплекс ее морфологических изменений: повышение проницаемости эндотелия, в том числе и для катионов  $Na^+$ , приводящее к его отеку; выраженную депозицию коллагена в меди и нарушение эластин-коллагенового взаимоотношения, депозицию катионов  $Ca^{2+}$ , миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму. Уплотнение сосудистой стенки крупных артерий эластического типа приводит не только к увеличению скорости распространения пульсовой волны от центра к периферии, но и к изменению скоростных и временных характеристик возвращения отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны в восходящую часть

аорты. Время ее возврата сокращается и смещается в конец систолы, хотя физиологической нормой является начало диастолы. Гемодинамически это реализуется в увеличении систолического давления, снижении диастолического давления в аорте и изменении характера кровотока с постоянного на пульсирующий. Гемодинамические изменения в свою очередь приводят к повышению постнагрузки и развитию гипертрофии левого желудочка.

Именно биологический возраст у пациентов с АГ в средней возрастной группе (оценка по паспортному возрасту) имеет тесную корреляционную связь с жесткостью сосудистой стенки [14]. Величина артериального индекса [15], рассчитанного на основе дуплексного сканирования каротидных артерий и измерения толщины комплекса интима-медиа, а также оценки степени стеноза, расчета скорости пульсовой волны (СПВ) и индекса аугментации, определенного методом апланационной тонометрии, – отражает не только сам факт морфологических изменений, но и их соответствие конкретному биологическому возрасту. Корреляционная связь «возраст – морфологическая перестройка сосудистой стенки» оказалась более значимой, чем связь «биохимические маркеры изменения сосудистой стенки – морфологическая перестройка сосудистой стенки» [16]. СПВ на каротидно-фemorальном участке отражает сосудистую жесткость и зависит от возраста пациента [17, 18]. Наблюдение за 354 мужчинами и 423 женщинами в возрасте от 21 года до 94 лет в период с 1988 по 2013 г. (от 2 до 9 измерений СПВ) в рамках исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) [17] показало, что СПВ возрастает пропорционально возрасту, но приобретает большую скорость прироста у мужчин в сравнении с женщинами в возрастной группе старше 50 лет. Ускорение прироста СПВ у мужчин становится более значимым при уровне АД >140/90 мм рт. ст. Можно считать, что эти данные могут быть транслированы на пациентов с расчетным биологическим возрастом, превышающим 50 лет.

Для интерниста оценка «сосудистого возраста» (синоним термина «биологический возраст») и его трактовка имеют важное значение в контексте коморбидности пациента. Так, оценка сосудистого возраста по уровню коронарного кальция у 6814 пациентов, включенных в исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [19], и сопоставление различных уровней этой величины на протяжении 10,2 года наблюдения с заболеваемостью в популяции исследуемых показали, что при уровне коронарного кальция >400 (сравнение с уровнем, равным нулю) возрастали риски развития онкологического заболевания: ОР=1,53 (95% ДИ 1,18–1,99), хронической болезни почек: ОР=1,70 (95% ДИ 1,21–2,39), внегоспитальной пневмонии: ОР=1,97 (95% ДИ 1,37–2,82), хронической обструктивной болезни легких: ОР=2,71 (95% ДИ 1,60–4,5), перелома шейки бедра: ОР=4,29 (95% ДИ 1,47–12,50). Не удалось обнаружить связь изучаемого параметра с деменцией и тромбозом глубоких вен голени. В работе Y. Zheng [20] получены аналогичные данные: установлено, что разница всего в 1 год между паспортным и биологическим возрастом увеличивает риск развития рака на 6%: ОР=1,06 (95% ДИ 1,02–1,10).

В реальной клинической практике расчет биологического возраста не выполняется, что связано с трудоемкостью процесса, однако в настоящее время в клиническую практику внедрены калькуляторы QRISK-2, QRISK-2-2016 и QRISK-3. Калькулятор QRISK-2 был рассчитан по результатам открытого проспективного когортного исследования, проводившегося с 1 января 1993 г. по 31 марта 2008 г. в 531 центре Англии и Уэльса, в которых заполнялась база данных QRESEARCH. В базу данных внесено 2,3·10<sup>6</sup> паци-

ентов (2,22·10<sup>6</sup> – европеоиды). За период наблюдения зафиксировано 140 тыс. сердечно-сосудистых событий [24]. Сравнение калькулятора QRISK-2 с калькуляторами Framingham, ASSIGN у 1,8·10<sup>6</sup> пациентов [21] показало, что прогностическая оценка у лиц с низким 10-летним риском развития сердечно-сосудистых осложнений (<15%) совпала по трем калькуляторам в 89,8% случаев. У лиц с высоким 10-летним риском развития сердечно-сосудистых осложнений (≥20%) прогностическая оценка совпала в 48,6%, что, с одной стороны, свидетельствует об отсутствии идеальных калькуляторов, а с другой – о приоритете калькулятора QRISK-2 у пациентов с исходно высоким 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений, так как именно расчет по калькулятору QRISK-2 достоверно чаще выявлял пациентов высокого риска. Бесспорным преимуществом калькулятора QRISK-2 является расчет для конкретного пациента биологического возраста его сердца, который может превышать величину паспортного возраста (Healthy Heart Age) или быть меньше нее. Этот параметр стоит в одном ряду с общепринятыми клиническими понятиями (по сути, синонимами): «биологический возраст пациента», «реальный возраст пациента», «биологический возраст сердца», определяется за минимальный временной интервал и позволяет индивидуализировать прогноз и терапевтическое воздействие.

Исходя из того что расчетная величина биологического возраста отражает индивидуальную скорость старения, истинный возраст и морфофункциональное состояние систем и органов [22, 23] в конкретный временной интервал у каждого индивидуума, – этот параметр должен рассматриваться как обязательный при обследовании коморбидного пациента.

Таким образом, web-калькулятор QRISK-2, помимо оценки риска развития сердечно-сосудистых событий, отражает биологический возраст пациента и легко применим в реальной клинической практике. Эти данные позволили нам использовать web-калькулятор QRISK-2-2017 для оценки биологического возраста включенных в исследование пациентов. Интересно отметить, что из 1055 пациентов, по которым модель QRISK-2-2017 позволила корректно рассчитать биологический возраст, только у 4 пациентов биологический возраст оказался меньше паспортного, у троих – равнялся ему, по остальным же был выше (в среднем на 15 лет). Наиболее значимо биологический возраст превосходил паспортный в возрастной популяции 30–49 лет, достигая уровня 23 лет и более. В старших возрастных группах разность между изучаемыми величинами уменьшалась и приобретала обратную корреляционную зависимость с величиной паспортного возраста, что, по-видимому, объясняется большей смертностью в популяции исходно более тяжелых пациентов, имевших в предшествующий период большее превалирование величины биологического возраста над паспортным. Легко видеть, анализируя табл. 1 и 2, что у 40-летнего пациента превалирование биологического возраста на 23 года над величиной паспортного возраста автоматически перемещает его из «молодой» в «пожилую» возрастную группу 60-летних пациентов, позволяя предполагать наличие выраженных морфофункциональных изменений в органах-мишенях и сосудистой стенке, и вносит существенные коррективы в величину предполагаемой продолжительности жизни. В связи с этим определение биологического возраста должно стать обязательной процедурой, позволяющей более полно оценить исходный терапевтический статус пациента, что особенно важно у пациентов в возрасте 30–50 лет, когда anti-aging терапия будет наиболее эффективна. Не менее значи-

ма для повседневной практики связь разности между биологической и паспортной возрастом и уровнем САД. Во всех возрастных группах отмечается прямая корреляционная связь изучаемых величин. Так, при уровне САД >181 мм рт. ст. разность между биологическим и паспортным возрастом становится максимальной, достигая наибольших значений в самой молодой возрастной группе (30–39 лет). Различия между сравниваемыми величинами значительно сокращались начиная с 60 лет (достигая уровня в 15 лет), а в возрастной группе старше 70 лет оно становилось минимальным – 8,8 года, что, по-видимому, объясняется большей смертностью исходно более тяжелых пациентов в молодом возрасте.

## Ограничения исследования

В исследовании применялась только одна модель расчета биологического возраста пациента – QRISK-2. Полученные данные не сравнивались с другими методами определения биологического возраста. В исследование не включались пациенты с клинической манифестацией сердечно-сосудистых заболеваний; другие исследования для уточнения степени поражения сосудов в этом популяционном исследовании не применялись.

## От имени Исследовательской группы регистра «ГИПЕРИОН»:

Исхакова А.С., Кириллова В.Я., Тимощенко Е.С., Иванова А.П., Степанова В.С., Тарасова Ю.А., Лукьянчикова В.Ф., Береж-

ная Л.Г., Тетеряева Е.А., Ермолаева Н.А., Приходченко О.И., Уразова Г.Е., Филатова Т.В., Ничитайлюк А.А., Гончарук И.В., Цветникова В.В., Герашенко Т.Н., Москвина Ю.В., Кутякова Н.М., Сапронова О.А., Мануйлова А.А., Овсянников А.Г., Сударева Н.В., Бушуева Е.В., Хованская М.Н., Грушецкая И.С., Кулишова Н.А., Хохлов Р.А., Кузнецова Т.Н., Саренко О.А., Золотова Ю.В., Таболина С.В., Хузина А.А., Бочкарева А.М., Нагаева К.Н., Архипова О.Е., Осипенко Т.С., Рузавина Т.А., Ильиных Е.А., Бизяева Н.Н., Мышьякова А.Г., Максимова О.В., Шабонова О.А., Игнатьева Т.Г., Мухаметжанова З.Ж., Мадыева Л.Б., Тарнуева И.Ф., Шевцова Т.М., Виноградов А.И., Жук В.С., Казакова Е.В., Алексеева Е.Ю., Кузнецова О.Н., Жигулева И.Н., Жукова Е.В., Болотова Н.И., Князева В.В., Спицина Т.Ю., Бочкарева Ю.В., Кузьмин В.П., Курякина Е.А., Ястребова М.Б., Поварова Т.В., Лопата Н.С., Стовбур О.В., Каравашкина Е.А., Масленников В.М., Гришина Е.А., Петрова А.В., Сабитова О.В., Саркисова К.А., Аскерко С.Н., Смирнова О.Л., Долбина Т.И., Закиев М.Р., Алукаева Ю.Н., Агнишвили Н.Г., Гордеева С.В., Алексеева Е.В., Мерхи А.В., Черныш Т.В., Задумина О.А., Дядькова О.С., Дорофеева Н.П., Зеленкова И.А., Кюль М.А., Зайкова Н.В., Ковальских Н.Б., Метель В.Г., Адамов В.И., Пупышева Г.Г., Мажуга Л.В., Бобохонова А.С., Шашкова Н.И., Сонин А.С., Тестов Т.Т., Черненко О.А., Маляренко Е.Н., Мамыкина С.С., Мордовина И.П., Вахрулина Н.К., Степанова А.Ю., Шашмакова Е.В., Паскаленко Т.В., Донец Е.Н., Михайленко И.А., Платонова И.А.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 2012;344:e4181.
- Hoogendijk EO, Deeg DJ, Poppelaars J, van der Horst M, Broese van Groenou M, Comijs HC, et al. The Longitudinal Aging Study Amsterdam: cohort update 2016 and major findings. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(9):927-45. doi: 10.1007/s10654-016-0192-0
- Post HG, Smulders YM, Maier AB, Deeg DJ, Muller M. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med*. 2015;277(4):488-97. doi: 10.1111/joim.12284
- Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension*. 2014;63:433-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911
- Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172:1162-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2555
- Sabayan B, van Vliet P, de Ruijter RW, Gussekloo J, de Craen AJ, Westendorp RG. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke*. 2013;44:15-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663062
- Rabkin SW, Waheed A, Poulter RS, Wood D. Myocardial perfusion pressure in patients with hypertension and coronary artery disease: implications for DBP targets in hypertension management. *J Hypertens*. 2013;31:975-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835e831c
- Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59:14-21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179143
- Morgan EL. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):667-74. doi: 10.1093/gerona/gls233
- Klemera P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:240-8. doi: 10.1016/j.mad.2005.10.004
- Sebastiani P, Thyagarajan B, Sun F, Schupf N, Newman AB, Montano M, Perls TT. Biomarker signatures of aging. *Aging Cell*. 2017; 16(2):329-38. doi: 10.1111/acel.12557
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4104-E4110. doi: 10.1073/pnas.1506264112
- Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organization and United Nations. *Int J Cardiol*. 2013;168:934-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.046
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65:252-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617
- Fedintsev A, Kashtanova D, Tkacheva O, Strazhesko I, Kudryavtseva A, Baranova A, Moskalev A. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1280-92. doi: 10.18632/aging.101227
- Yang J, Huang T, Petralia F, Long Q, Zhang B, Argmann C, Zhao Y, Mobbs CV, Schadt EE, Zhu J, Tu Z, Ardlie KG, Deluca DS, et al. GTEx Consortium Synchronized age-related gene expression changes across multiple tissues in human and the link to complex diseases. *Sci Rep*. 2015;5:15145. doi: 10.1038/srep15145
- Al-Ghatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J. Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013;62:934-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445
- Sehgel NL, Sun Z, Hong Z, Hunter WC, Hill MA, Vatner DE, Vatner SF, Meininger GA. Augmented Vascular Smooth Muscle Cell Stiffness and Adhesion When Hypertension Is Superimposed on Aging. *Hypertension*. 2014;65(2):370. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04456

19. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Miedema MD, Ouyang P, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. The Association of Coronary Artery Calcium With Noncardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:568-76. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.020
20. Zheng Y, Joyce BT, Colicino E, Liu L, Zhang W, Dai Q, et al. Blood Epigenetic Age may Predict Cancer Incidence and Mortality. *EBio-Medicine*. 2016;5:68-73. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.008
21. Van Staa T-P, Gulliford M, Ng ES-W, Goldacre B, Smeeth L. Prediction of Cardiovascular Risk Using Framingham, ASSIGN and QRISK2: How Well Do They Predict Individual Rather than Population Risk? *PLoS One*. 2014;9(10):e106455. doi: 10.1371/journal.pone.0106455
22. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing – Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:112-21. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011
23. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016;594(8):2061-73. doi: 10.1113/JP270538
24. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-82. doi: 10.1136/bmj.39609.449676.25

Поступила 14.02.2018