

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ У МУЖЧИН

Е. Голованова, доктор медицинских наук
Смоленский государственный медицинский университет
E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Установлено, что скорость распространения пульсовой волны, пульсовое давление, индекс массы тела, уровень систолического АД влияют на темп биологического старения, особенно у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, старение, мужчины.

Необходимость активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) диктует многоплановое и тщательное изучение различных факторов риска (ФР), связанных с развитием атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ). Известно, что 3 основных фактора (курение, АГ, дислипидемия) или их сочетание ответственны за 75% сердечно-сосудистых катастроф во всем мире [1–4]. Однако существуют и другие факторы, значение которых продолжает уточняться [5–9].

Артериальная жесткость – важнейший интегральный показатель сердечно-сосудистого риска, зависящий от возраста и отражающий комплексное воздействие на организм разнообразных классических ФР [10–15]. Риск ССЗ имеет линейную зависимость от возраста [16, 17]. Ведущей в реализации физиологических и патологических механизмов старения является сердечно-сосудистая система [18, 19].

С возрастом организм человека претерпевает изменения на различных уровнях организации биологических систем, что, казалось бы, позволяет естественной количественной мерой старения считать календарный возраст (КВ). Однако у 2 индивидуумов одного возраста степень возрастного износа структур организма может существенно различаться.

Существуют понятия успешного, или физиологического старения, когда паспортный и биологический возраст (БВ) совпадают, и преждевременного – ускоренного старения, когда БВ опережает КВ на десятки лет. Эпидемия ССЗ у лиц до 60 лет, особенно мужского пола, – следствие современного образа жизни с наличием психологических стрессов, социально-экономического неблагополучия, гиподинамии и переедания [20]. Однако существует и такой феномен, как долгожительство, когда темп старения замедляется и пациенты доживают до 90 лет и более.

Целью нашего исследования было определить влияние ФР ССЗ на БВ у пациентов мужского пола с нормальным АД и с АГ. Были обследованы 216 амбулаторных и стационарных больных мужского пола с АГ I–III степени и изолированной систолической АГ (ИСГ) в возрасте от 35 до 98 лет. Контролем служили 80 пациентов мужского пола аналогичного возраста без АГ и указаний на нее в анамнезе. При формировании групп использовали возрастную пе-

риодизацию, рекомендованную Европейским бюро ВОЗ: зрелый возраст – 35–59 лет, пожилой – 60–74 года, старческий – 75–89 лет, долгожители – 90 лет и старше. Обследованные с нормальным АД были разделены на 3 возрастные группы: 1-я – люди зрелого возраста (n=28; средний возраст 40,4±8,2 года); 2-я – пожилые (n=24; средний возраст 73,8±1,8 года); 3-я – старческого возраста и долгожители (n=28; средний возраст 84,3±3,3 года); различие по возрасту между группами достоверно (p<0,05). Пациенты с АГ также были разделены на 3 возрастные группы: 1-я – обследованные зрелого возраста (n=68; средний возраст – 48,4±8,2 года), 2-я – пожилые (n=78; средний возраст 72,8±1,8 года), 3-я – старческого возраста и долгожители (n=70; средний возраст 87,3±3,2 года). Различие по возрасту между группами достоверно (p<0,05).

Для диагностики АГ и ИСГ использовали рекомендации рабочей группы по лечению АГ ESH и ESC (2012). В дальнейшем ИСГ делили на 2 типа в зависимости от времени возникновения АГ: 1-й тип – в пожилом и старческом, 2-й – в зрелом возрасте.

Исследовали факторы, влияющие на прогноз и учитываемые при оценке общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска: уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), индекс массы тела (ИМТ), показатель гликемии и креатинина плазмы, содержание общего холестерина (ОХС), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта–Гаулта. БВ определяли с помощью уравнения множественной регрессии по методике Киевского НИИ геронтологии с использованием стандартного набора маркеров по формуле В.П. Войтенко и соавт. (1990), для мужчин: $BV = 26,985 + 0,215 \text{ САД} - 0,149 Z_{\text{выд}} - 0,151 \text{ СБ} + 0,723 \text{ СОЗ}$, где $Z_{\text{выд}}$ – задержка дыхания после выдоха, в 1 с, СБ – статическая балансировка на левой ноге, в 1 с, СОЗ – субъективная оценка здоровья (анкета из 29 вопросов). Темп старения считался замедленным при БВ<КВ на 5 лет и более; нормальным – при разнице БВ и КВ от -4,9 до +4,9 года и ускоренным – при БВ>КВ на 5 лет и более.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью автоматической системы BR-102 (Schiller, Швейцария). Офисное АД измеряли по методу Н.С. Короткова.

Жесткость артерий различного калибра на участке аорта – магистральные артерии нижних конечностей изучали с методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Определяли показатели скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующие состояние сосудов мышечного (плечевая артерия), смешанного (мышечно-эластического) типа (магистральные сосуды нижних конечностей) и эластического типа (аорта) с расчетом индекса жесткости аорты CAVI. Индекс жесткости вычисляли по формуле:

$$CAVI = 1/a[1/k2(\ln Ps/Pd)PWV^2 + b],$$

где Ps – САД; Pd – ДАД; PWV – СРПВ; k, a, b – постоянные величины.

Полученный материал обработан методом вариационной описательной статистики. Данные представлены в виде средней арифметической (M) ± стандартного отклонения (SD). Для определения статистической значимости различий использовали U-критерий Манна–Уитни, при расчете корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ по Спирмену. При проведении простого регрессионного анализа рассчитывали коэффициенты корреляции (r) и детерминации (r²). Различия и корреляционные связи считали статистически значимыми при p<0,05.

Каждый участник исследования подписывал информированное согласие, одобренное Этическим комитетом СГМУ. По структуре исследование было одномоментным (поперечным).

В табл. 1 представлены значения факторов, влияющих на прогноз ССЗ, у обследованных без АГ (контроль) в разных возрастных группах.

При проведении корреляционного анализа между факторами риска и БВ и КВ у пациентов с нормальным АД выявлены следующие средние- и высокозначимые взаимосвязи в целом по группе: КВ имел положительную связь с СРПВ_{кф} (r=0,46; p=0,02) и отрицательную – с ДАД (r=-0,5; p=0,01). В зрелом возрасте установлена только 1 положительная корреляция – между СРПВ и уровнем глюкозы в крови (r=0,72; p=0,04). У пожилых пациентов с нормотензией наблюдались положительные корреляции между САД и ПАД (r=0,93; p=0,03); ДАД и уровнем креатинина (r=0,82; p=0,05). В старческом возрасте и у долгожителей отмечены положительные взаимосвязи между БВ и ПАД (r=0,64; p=0,04), ИМТ и ЧСС (r=0,9; p=0,00), уровнем глюкозы и креатинина (r=0,64; p=0,04), содержанием креатинина и ОХС (r=0,76; p=0,00). Исследование показало, что пульсовое давление, увеличение которого с возрастом при нормальном САД связано со снижением ДАД, является значимым фактором, влияющим на БВ. С увеличением возраста усиливается роль таких факторов, как уровень ОХС,

Таблица 1
Средние значения факторов, влияющих на прогноз ССЗ, у обследованных с нормальным АД в зависимости от возраста (M±SD)

Показатели риска	Возрастная группа		
	1-я (1)	2-я (2)	3-я (3)
ЧСС, в минуту	71,88±11,93	68,16± 13,1	67,7±9,62
САД, мм рт. ст.	128,66±6,16	124,33±12,98	129,0±9,66
ДАД, мм рт. ст.	84,55±4,53	73,33±5,16	78,0±3,49
ПАД, мм рт. ст.	47,22±6,66	57,5±7,58*	52,7±8,4'
ИМТ, кг/м ²	25,47±3,09	24,13±4,22	25,26±4,44
Гликемия, ммоль/л	4,9±0,5	4,76±0,39	4,81±0,95
Холестерин, ммоль/л	5,12±1,52	4,83±0,77	5,88±2,64'·#
СКФ, мл/мин	97,10±25,94	63,68±16,17*	52,86±14,85
Креатинин, ммоль/л	78,33±18,79	83,0±19,12	67,6±22,63'
СРПВ _{кф} , м/с	6,56±0,99	10,71±2,03**	10,63±3,58'

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; СРПВ_{кф} – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; *, ** – p₁₋₂ соответственно <0,05 и 0,01; · – p₁₋₃<0,05; # – p₂₋₃<0,05.

сывороточного креатинина и глюкозы. Количество значимых корреляций увеличивается с возрастом, что отражает закономерности активации компенсаторно-приспособительных механизмов в старческом возрасте и у долгожителей. Изменения количества и жесткости коррелятивных связей на разных этапах онтогенеза обеспечивает большую «пластичность» как основу лучшей приспособляемости.

Наиболее значимые коэффициенты регрессии получены между КВ и СРПВ по сосудам мышечного, мышечно-эластического и эластического типов ($r=0,57; 0,78; 0,48$); СКФ ($r=-0,41$) и пульсовым давлением ($r=0,39$). Зависимость умеренной и слабой степени отмечена между КВ и ЧСС ($r=0,16$), САД ($r=0,25$), ДАД ($r=-0,28$), ИМТ ($r=-0,17$), гликемией ($r=0,17$). Следовательно, с увеличением КВ при сохранении нормального САД неуклонно медленно повышается ПАД, увеличивается СРПВ, особенно по периферическим сосудам, и снижается СКФ, что отражает физиологические механизмы старения сосудистой стенки и почек.

Многофакторный регрессионный анализ при изучении влияния на БВ независимых переменных в случае нормотонии позволил вывести формулу: $БВ = 0,963947 \text{ ИМТ} + 4,0095 \text{ гликемия} - 0,2262 \text{ креатинин} + 0,343441 \text{ ПАД} + 2,01131 \text{ СРПВ}_{\text{кф}}$.

Таким образом, СРПВ и ПАД закономерно увеличиваются как при росте КВ, так и при увеличении БВ у обследованных с нормотонией. Обращает на себя внимание появление новых значимых факторов, влияющих на БВ у пациентов с нормотонией: рост показателей ИМТ и гликемии, которые могут увеличивать БВ при нормальном САД.

В табл. 2 представлены значения факторов, влияющих на прогноз ССЗ, у пациентов с АГ в разных возрастных группах.

Средние значения САД и ПАД оказались выше в старших возрастных группах. Показатель ОХС был $>5,2$ ммоль/л во всех возрастных группах, а СКФ, ДАД и уровень сывороточного креатинина имели четкую отрицательную возрастную зависимость. ЧСС у лиц старческого возраста и долгожителей была <70 в минуту. Зависимость СРПВ от возраста была такой же, как в контрольной группе, однако в зрелом возрасте у пациентов с АГ полученные значения статистически значимо отличались от показателей у обследованных с нормальным АД

($p=0,01$). Таким образом, АГ оказывает отчетливо выраженное влияние на сосудистое ремоделирование в зрелом возрасте. У пациентов с АГ выявляются гиперхолестеринемия и избыточная масса тела во всех изученных возрастных группах, но особенно – в зрелом возрасте. В пожилом и старческом возрасте увеличивается ПАД и снижается СКФ, хотя эти параметры могут быть связаны и с чисто возрастными изменениями, а не только с влиянием АГ.

Корреляционный анализ показал положительную связь КВ с СРПВ_{кф} ($r=0,35; p=0,02$), а также БВ с ПАД ($r=0,43; p=0,005$) и САД ($r=0,42; p=0,007$). Отмечены достоверные значимые взаимосвязи: в зрелом возрасте – между КВ и ПАД ($r=0,32; p=0,01$), КВ и СКФ ($r=-0,48; p=0,01$), у пожилых пациентов – между СРПВ и ЧСС ($r=0,61; p=0,03$); САД и ЧСС ($r=0,58; p=0,04$); ОХС и ЧСС ($r=0,65; p=0,02$); ОХС и САД ($r=0,65; p=0,02$); СРПВ и ОХС ($r=0,64; p=0,02$); что отражает тесную взаимосвязь в этой возрастной группе АГ с дислипидемией. Обращает на себя внимание наличие устойчивой отрицательной взаимосвязи между ЧСС и КВ у обследованных старческого возраста и долгожителей с АГ. Формирование АГ в позднем возрасте сопровождается адаптационно-компенсаторной перестройкой адрено- и холинергической иннервации, сопровождающей «брадикардию пожилых».

В ходе регрессионного анализа наиболее значимые коэффициенты корреляции и детерминации, как и в контрольной группе, получены между КВ и СРПВ по сосудам различных типов, СКФ, ДАД и ПАД. Умеренной степени зависимость отмечена между КВ и САД, ИМТ. При проведении регрессионного анализа у пациентов с АГ формула между БВ и независимыми переменными получила следующее выражение: $БВ = 0,085441 \text{ ПАД} + 0,160535 \text{ ЧСС} + 0,315046 \text{ ИМТ} + 0,289471 \text{ САД} - 0,0445875 \text{ СКФ}$.

Таким образом, у пациентов с АГ на биологическое старение в значительной степени влияют: ПАД, ЧСС, ИМТ, уровень САД и СКФ, что следует учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Для изучения степени влияния факторов риска ССЗ на различия между темпами биологического старения были рассчитаны средние значения основных ФР у пациентов с нор-

мальным АД и с АГ в зависимости от темпа старения.

Исследование показало, что у пациентов с нормальным АД в зрелом возрасте ускоренный темп старения четко ассоциируется с 2 факторами – наличием «высокого нормального» АД (130/90 мм рт. ст.) и высоким индексом САVI ($8,2 \pm 1,7$). При гипертонии в зрелом возрасте различия между темпами были обусловлены индексом САVI, т.е. жесткостью аорты (ЧСС >70 в минуту и высоким уровнем холестерина ($>6,1$ ммоль/л)). У пациентов пожилого возраста с нормальным АД только индекс САVI, в отличие от остальных ФР, влиял на разделение группы по темпам старения: $8,6 \pm 1,3$ – замедленный темп, $9,3 \pm 1,7$ – нормальный темп ($p < 0,05$). При АГ в пожилом и

Таблица 2

Средние значения факторов, влияющих на прогноз ССЗ у пациентов с АГ в зависимости от возраста (M±SD)

Показатель	Возрастная группа		
	1-я (1)	2-я (2)	3-я (3)
ЧСС, в минуту	70,03±10,23	72,37±11,56	67,95±9,76 [#]
САД, мм рт. ст.	153,39±12,47	161,93±12,50***	162,93±14,82***
ДАД, мм рт. ст.	95,57±8,47	88,78±8,89***	86,19±9,21*** [#]
ПАД, мм рт. ст.	56,96±10,88	73,15±8,76***	72,46±8,76***
ИМТ, кг/м ²	30,20±5,54	26,94±4,47***	26,30±3,58***
Гликемия, ммоль/л	5,01±0,7	4,83±0,77	4,85±0,69
ОХС, ммоль/л	5,87±1,84	5,67±1,31	5,57±1,51
СКФ, мл/мин	107,86±29,10	72,22±10,76***	59,24±16,83*** [#]
Креатинин, ммоль/л	82,21±14,25	74,60±15,77***	76,77±15,46 [#]
СРПВ _{кф} , м/с	9,17±2,76	10,05±2,61	10,71±3,50

Примечание. *** – $p_{1-2} < 0,001$; ** – $p_{1-3} < 0,001$; *, # – p_{2-3} соответственно 0,01 и 0,001.

старческом возрасте ускоренный темп старения ассоциировался с ИСГ 2-го типа (ЧСС > 70 в минуту, ПАД > 70 мм рт. ст., САД > 160 мм рт. ст. и ОХС > 5,9 ммоль/л), а замедленный и нормальный – с ИСГ 1-го типа (САД в пределах 140–160 мм рт. ст. и ПАД – 60–70 мм рт. ст.), но индекс САVI уже не имел статистически значимых различий в зависимости от темпа старения в этих возрастных группах.

Из всех ФР наиболее мощное влияние на продолжительность жизни оказывает АГ, так как на долю ее осложнений (ИБС и мозговой инсульт) приходится 85,5% в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Первичная профилактика АГ заключается в максимально возможном предотвращении влияния таких индивидуальных ФР, как курение, гиподинамия, гиперхолестеринемия, ожирение. Однако поражение органов-мишеней у больных АГ зависит и от других факторов: возраста, САД и ПАД, СРПВ, СКФ и др. Анализ проведенных исследований позволяет сделать заключение о важности индивидуализации профилактических стратегий в различных возрастных группах.

Проведенное нами исследование позволяет предложить ряд практических рекомендаций.

1. Среди пациентов зрелого возраста с АД < 140/90 мм рт. ст. следует выделять группу риска с «высоким нормальным» АД (130–139/85–89 мм рт. ст.), исследовать у них показатели жесткости центральных и периферических сосудов, уровень холестерина и гликемию. Если они превышают нормальные значения, следует провести углубленное исследование с определением гликемического профиля нагрузочным глюкозотолерантным тестом, изучением липидного спектра, семейного анамнеза, выявлением других ФР (курение). Пациентам нужно рекомендовать повысить физическую активность, изменить диету – т.е. модифицировать образ жизни. При дальнейшем динамическом диспансерном наблюдении данной группы при первой же регистрации АД ≥ 140/90 мм рт. ст. следует прибегать к раннему назначению препаратов, в наибольшей степени влияющих на сосудистое ремоделирование (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензина-II, тиазидовых диуретиков).

2. Влияние на ремоделирование сосудов у пациентов старших возрастных групп менее эффективно, чем в зрелом возрасте, с учетом существующей высокой жесткости центральных и периферических сосудов. Поэтому важное значение имеет воздействие на другие факторы – активность симпатической нервной системы, периферическое сосудистое сопротивление, особенно в сосудах головы и шеи, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга. Эти факторы определяют важную роль антагонистов кальция II–III поколения в лечении пациентов старших возрастных групп, особенно с ИСГ 1-го типа, когда АГ начинается после 60 лет и связана с инволютивными изменениями. У таких пациентов возможна монотерапия с применением антигипертензивных препаратов различных групп при условии достижения целевого уровня АД и хорошего самочувствия.

3. У пациентов с ускоренным темпом старения, особенно в пожилом возрасте, имеется, как правило, ИСГ 2-го типа (т.е. уже сформировалась АГ в зрелом возрасте). У них отмечаются более высокие, чем у пациентов с ИСГ 1-го типа, цифры САД, ДАД и особенно ПАД, выявляются гиперхолестеринемия, метаболические нарушения, вегетативная дисфункция. Комплексная терапия АГ в этой группе, помимо комбинированной антигипертензивной терапии, должна включать кор-

рекцию дислипидемии, метаболических нарушений и геронтопротекцию.

Литература

1. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007; 25: 1105–87.
2. Liang Y.-L., Shiel L., Teede H. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function // *Hypertension.* – 2001; 37: 6–10.
3. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. и др. Значение факторов риска в возникновении цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью по данным пятилетнего наблюдения // *Рос. кардиол. журн.* – 2006; 6 (62): 77–81.
4. Кисляк О.А., Малышева Н.В., Чиркова Н.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом // *Клин. геронтол.* – 2008; 14 (3): 3–11.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? // *Рац. фармакогер. в кардиол.* – 2007; 3: 60–7.
6. Signorini M., Ferrario M., Marchetti M. Nonlinear analysis of heart rate variability signal for the characterization of cardiac heart failure patients // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2006; 1: 3431–4.
7. Дзизинский А.А., Протасов К.В. Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией старшего возраста // *Успехи геронтологии.* – 2008; 21 (2): 270–5.
8. Подпалов В.П. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии // *Кардиология.* – 2006; 46 (1): 39–42.
9. Albus C., Jordan J., Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004; 11: 75–9.
10. Mahmud A., Feely J. Determinants of stiff arteries in the normotensive and hypertensive population // *Am. J. Hypertens.* – 2002; 20: 189–94.
11. Hayward C., Avolio A. Arterial pulse wave velocity and heart rate response: heart rate and pulse wave velocity // *Hypertension.* – 2002; 40 (6): 7–9.
12. Uren N., Wilkinson I., Webb D. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans // *J. Hypertens.* – 2004; 22 (2): 363–8.
13. Гендлин Г.Е. Скорость пульсовой волны и ее прогностическое значение // *Сердце.* – 2006; 6 (6): 6–8.
14. Никитин Ю.П., Лапцкая И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // *Кардиология.* – 2005; 11: 113–20.
15. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // *Сердце.* – 2006; 5 (2): 65–70.
16. Franklin S., Larson M., Khan S. Dose the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2001; 103 (9): 1245–9.
17. Benetos A., Waeber B., Izzo J. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications // *Am. J. Hypertens.* – 2002; 15: 1101–8.
18. Абрамович С.Г., Михалевич И.М. Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения // *Клин. медицина.* – 2001; 79 (5): 30–2.
19. Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. и др. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца // *Рос. кардиол. журн.* – 2005; 4 (54): 47–8.
20. Кобалава Ж.Д. Старение и сердечно-сосудистая система // *Сердце.* – 2006; 6 (6): 4–5.

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES AND THE RATE OF AGEING IN MEN

Professor E. Golovanova, MD

Smolensk State Medical University

Pulse wave velocity, pulse pressure, body mass index, and systolic blood pressure were found to affect the rate of biological ageing particularly in hypertensive patients.

Key words: cardiovascular diseases, ageing, men.