

Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте

Трошина М. С.¹, Рябиков А. Н.^{1,2}, Палехина Ю. Ю.¹, Рябиков М. Н.¹, Малютина С. К.^{1,2}

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), толщина интимо-медиального комплекса (ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) считаются взаимно ассоциированными маркерами субклинического и явного атеросклероза. Насколько верно данное утверждение для старших возрастных групп, остается неясным.

Цель. Изучение связи поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы. Исследование выполнено в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58-82 лет (Новосибирск, проект HAPIEE, 788 человек, 424 женщины). Для оценки ТИМК и частоты АСБ проведено ультразвуковое сканирование СА. Функцию эндотелия оценивали в ультразвуковом тесте постокклюзионной гиперемии; прирост исходного диаметра плечевой артерии (ПЗВД%) <10% расценивали как ЭД.

Результаты. Средний показатель ТИМК у мужчин составил 0,95 мм (SD 0,18) и был достоверно выше, чем у женщин: 0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$. Средние величины ПЗВД% у мужчин составили 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19) и достоверно по полу не различались. Частота ЭД составила 88,2% у мужчин и 85,8% у женщин. Нами не обнаружено достоверной линейной связи ПЗВД и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$), хотя коэффициенты в возраст-стандартизованной регрессионной модели были по направлению ожидаемо отрицательные. Также не выявлено различий в величине средней ТИМК и частоте АСБ в группах с наличием ЭД и без ЭД среди мужчин и женщин. При разделении на возрастные группы наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК только у женщин в возрасте младше 78 лет против женщин без ЭД ($p = 0,047$).

Заключение. В популяционной выборке 58-82 лет не подтверждены взаимные ассоциации субклинических маркеров атеросклероза (ЭД, ТИМК, АСБ СА); только у женщин моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Полученные результаты указывают на то, что терапевтические подходы, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, толщина комплекса "интима-медия", поток-зависимая вазодилатация, атеросклероз, популяция, старение.

Отношения и деятельность. Проект HAPIEE поддержан грантом Wellcome Trust (081081AIA), настоящее исследование поддержано грантом РНФ № 20-

015-00371, бюджетом РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2) и Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра ИЦИГ СО РАН, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Трошина М. С.* — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирант, ORCID: 0000-0002-5424-652X, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Палехина Ю. Ю. — м.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: нет, Рябиков М. Н. — н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: нет, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mari_tr@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СА — сонная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМК — толщина комплекса "интима-медия" сонных артерий, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Рукопись получена 23.07.2021

Рецензия получена 14.08.2021

Принята к публикации 04.09.2021



Для цитирования: Трошина М. С., Рябиков А. Н., Палехина Ю. Ю., Рябиков М. Н., Малютина С. К. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4614. doi:10.15829/1560-4071-2021-4614

Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age

Troshina M. S.¹, Ryabikov A. N.^{1,2}, Palekhina Yu. Yu.¹, Ryabikov M. N.¹, Malyutina S. K.^{1,2}

Endothelial dysfunction (ED), intima-media thickness (IMT), and atherosclerotic plaques (ASPs) of the carotid arteries (CAs) are considered mutually associated markers of subclinical and clinical atherosclerosis. How true this statement is for older age groups remains unclear.

Aim. To study the relationship of flow-dependent vasodilation (FDV) with CA IMT and ASPs in a population sample over 58 years old.

Material and methods. The study was carried out in a population sample of men and women aged 58-82 years (Novosibirsk, HAPIEE project, n=788, 424 women). CA ultrasound was performed to assess IMT and ASPs. Endothelial function was assessed by postocclusive hyperemia ultrasound test; an increase in brachial artery initial diameter (FDV%) <10% was regarded as ED.

Results. The average IMT in men was 0,95 mm (SD 0,18) and was significantly higher than in women: 0,88 mm (SD 0,17), $p < 0,001$. The average FDV% values in men were 2,7% (SD 7,32), while in women — 3,2% (SD 7,19) and did not differ significantly by sex. The incidence of ED was 88,2% in men and 85,8% in women.

There was no a significant linear relationship between FDV and IMT neither in men ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), nor in women ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$). Also, there were no differences in average IMT and ASP frequency in the groups with and without ED among men and women. When divided into age groups, ED was associated with an increase in IMT only in women aged <78 versus women without ED ($p = 0,047$).

Conclusion. In the population sample of 58-82 years old, mutual associations of subclinical markers of atherosclerosis (ED, IMT, ASP of CAs) have not been confirmed. Only in women aged <78 years, ED was associated with an increase in IMT. The results obtained indicate that the treatment approaches proposed for young and middle-aged people may be less effective in old and senile age.

Keywords: endothelial dysfunction, intima-media thickness, flow-dependent vasodilation, atherosclerosis, population, aging.

Relationships and Activities. The HAPIEE project was supported by a grant from the Wellcome Trust (081081AIA). This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 20-015-00371, the budget of the Russian Academy of Sciences (№ AAAA-A17-117112850280-2) and the Ministry of Education and Science of Russia (FWNR-2021-0043).

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Troshina M. S.* ORCID: 0000-0002-5424-652X, Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Palekhina Yu. Yu. ORCID: none, Ryabikov M. N. ORCID: none, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author:
mari_tr@mail.ru

Received: 23.07.2021 **Revision Received:** 14.08.2021 **Accepted:** 04.09.2021

For citation: Troshina M. S., Ryabikov A. N., Palekhina Yu. Yu., Ryabikov M. N., Malyutina S. K. Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4614. doi:10.15829/1560-4071-2021-4614

Численность пожилого населения увеличивается по всему миру. Хронологический возраст — важный и независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Здоровое старение медленно ухудшает/изменяет структуру и функцию сосудов, но эти изменения значительно ускоряются на фоне накопления факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронических дисметаболических и сосудистых заболеваний [1].

Сосудистый эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого тонуса, а дисфункция эндотелия (ЭД) лежит в основе атеросклеротических процессов. Неинвазивным способом оценки ЭД является тест измерения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) — суррогатного маркера вазодилатационного резерва артерий. Снижение функционального показателя ПЗВД предсказывает возникновение сердечно-сосудистых событий [2], а нормальное значение ПЗВД ассоциируется со сниженным риском развития атеросклероза и его осложнений. Толщина комплекса “интима-медия” (ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) отражают морфологический компонент сосудистых изменений, а утолщение ТИМК и АСБ являются независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска [3]. Тем не менее связь между ЭД и утолщением ТИМК и АСБ изучена, в основном, лишь в малых клинических выборках, а результаты различных исследований часто противоречивы. Например, в небольших клинических работах (50-150 человек) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4] и при сочетании ИБС с сахарным диабетом 2 типа [5] показана обратная связь ПЗВД с ТИМК сонных или бедренных артерий. В другом исследовании среди больных с ИБС достоверной связи ПЗВД с ТИМК не выявлено [6]. В группе 75 больных с мозговым инсультом выявлена обратная связь ПЗВД с наличием каротидных атеросклеротических бляшек и степенью стеноза [7]. Есть свидетельства по другим локализациям, в частности, корреляция коронарной вазодилатации с атеросклерозом в нескольких артериальных бассейнах [8].

Имеются единичные исследования ассоциации ТИМК или АСБ и ПЗВД в общей популяции — также с различными выводами. В исследовании молодых финнов (n=2109, средний возраст 32 года) выявлена обратная связь между ПЗВД и каротидной ТИМК [9]; в двух китайских популяционных исследованиях получены как положительные [10], так и отрицательные результаты [11]; Cardiovascular Health Study в популяционной выборке пожилого возраста (n=2338, средний возраст 78 лет) не обнаружило связи между ТИМК СА и ПЗВД [12].

В проспективном исследовании пожилых PIVUS (n=1060, возраст 70 лет) исходная ПЗВД была ассоциирована с 5-летней динамикой АСБ СА [13]. В проспективном 8-летнем наблюдении выборки участников Whitehall II Study Halcox J, et al. (2009) не выявили ассоциации ПЗВД и ТИМК СА в исходном возрасте 45-66 лет, но показали обратную связь ПЗВД с ежегодным приростом ТИМК [14].

В России работ по изучению связи между ПЗВД и маркерами атеросклероза немного и популяционные данные минимальны. Очевидно, в России и в мире недостаточно изучены связи ПЗВД со структурными маркерами атеросклероза в общей популяции и в различном возрастном диапазоне, которые могли бы дополнить наше представление о роли статуса эндотелия в начальных проявлениях ССЗ.

Целью данного исследования явилось изучение связи ПЗВД с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации, протокол был одобрен Локальным Этическим комитетом. До включения в исследование все участники дали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено в популяционной выборке, сформированной в проекте “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Мультицентровое когортное исследование”

Таблица 1

**Клинико-лабораторные характеристики и ФР при наличии/отсутствии ЭД
в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58-82 лет**

Характеристики	Мужчины		p	Женщины		p
	ЭД есть	ЭД нет		ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n	321	43		364	60	
Возраст, лет, M (SD)	68,1 (6,98)	69,2 (6,98)	0,307	68,2 (6,72)	69,2 (7,05)	0,368
САД, мм рт.ст., M (SD)	146,0 (20,52)	147,8 (22,99)	0,634	145,2 (21,63)	144,8 (21,31)	0,765
ДАД, мм рт.ст., M (SD)	85,7 (11,47)	84,6 (12,27)	0,586	82,4 (10,59)	83,2 (9,64)	0,763
ИМТ, кг/м ² , M (SD)	27,7 (4,25)	26,5 (4,36)	0,077	29,9 (5,49)	31,2 (5,57)	0,107
ОТ/ОБ, M (SD)	0,94 (0,050)	0,92 (0,076)	0,009	0,85 (0,057)	0,86 (0,062)	0,513
ОХС, мг/дл, M (SD)	204,1 (41,39)	197,5 (36,12)	0,395	224,3 (48,26)	215,2 (41,3)	0,200
ХС ЛВП, мг/дл, M (SD)	48,0 (13,73)	51,4 (12,11)	0,111	51,9 (13,31)	49,7 (13,11)	0,463
ТГ, мг/дл, M (SD)	125,1 (71,23)	102,7 (45,79)	0,033	129,6 (67,44)	122,4 (49,95)	0,459
ХС ЛНП, мг/дл, M (SD)	99,3 (37,63)	99,3 (29,96)	0,996	113,5 (44,03)	109,9 (36,87)	0,688
Глюкоза, ммоль/л, M (SD)	6,50 (1,78)	6,46 (1,86)	0,769	6,27 (1,83)	6,27 (1,22)	0,926
Курение						
Не курит, n (%)	85 (28,1)	18 (43,9)	0,106	305 (88,9)	49 (86)	0,067
Бывший курильщик, n (%)	143 (47,2)	14 (34,1)		24 (7)	8 (14)	
Курит, n (%)	75 (24,8)	9 (22)		14 (4,1)	0	
АГ, n (%)	240 (79,2)	31 (75,6)	0,597	269 (78,2)	46 (82,1)	0,503
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	150 (62,5)	20 (64,5)	0,946	226 (84,0)	43 (93,5)	0,140
СД2, n (%)	54 (17,9)	10 (24,4)	0,315	67 (18,8)	12 (21,1)	0,691
Лечение СД2 (среди лиц с СД2), n (%)	23 (42,6)	1 (10,0)	0,226	37 (55,2)	7 (58,3)	0,727
ГХС, n (%)	93 (30,7)	15 (36,6)	0,445	204 (59,1)	32 (56,1)	0,671
ИБС, n (%)	45 (14,8)	8 (19,5)	0,432	34 (9,9)	9 (15,8)	0,179
ХНИЗ, n (%)	259 (85,8)	35 (85,4)	0,946	296 (86)	52 (92,9)	0,160
ССЗ, n (%)	63 (20,7)	12 (29,3)	0,213	56 (16,2)	13 (22,8)	0,223
ТИМК, мм, M (SD)	0,95 (0,18)	0,99 (0,21)	0,298	0,88 (0,18)	0,87 (0,13)	0,327
АСБ, n (%)	254/320 (79,4)	38/43 (88,4)	0,163	261/363 (71,9)	43/60 (71,7)	0,970
Множественные АСБ, n (%)	191/320 (59,7)	29/43 (67,4)	0,329	163/363 (44,9)	28/60 (46,7)	0,799

Примечание: n — количество человек.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМК — толщина комплекса "интима-медия" общих сонных артерий, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

(НАРИЕЕ) и обследованной в рамках третьей волны в 2015-2017гг в Новосибирске (мужчины и женщины 58-82 лет, n=3389).

В случайной подвыборке из 788 человек с помощью ультразвуковой оценки ПЗВД на плечевой артерии была изучена функция эндотелия (сканер Vivid q; GE HealthCare, линейный датчик 5-13 МГц). Оценивали базальный диаметр плечевой артерии (D_B), пиковый диаметр плечевой артерии (D_{RH}) в течение 60 сек после 5-минутной окклюзии манжетой и в период восстановления. Измерения выполняли *off-line* в цифровом архиве (рабочая станция EchoPAC; GE, Норвегия), использовали среднее из трёх измерений. ПЗВД выражалась в процентных изменениях диаметра при реактивной гиперемии по отношению к базальному диаметру: $PZVD\% = (D_{RH} - D_B) / D_B \times 100\%$. ПЗВД $< 10\%$ расценивалась как ЭД.

Выраженность атеросклероза определялась с помощью ультразвуковой оценки ТИМК и наличия АСБ СА. ТИМК измеряли по протоколу ASE [15]; вычисляли среднее значение ТИМК (по 3 компьютеризированных измерения по дальней стенке дистального сегмента обеих общих СА). В анализ включали максимальное усредненное значение ТИМК справа или слева; в дихотомической оценке нормальной толщиной считали значение ТИМК $< 0,9$ мм. АСБ определяли по критериям Mannheim Consensus [16].

Также программа обследования включала стандартные эпидемиологические методы: антропометрию, оценку липидного спектра крови, оценку привычек курения, оценку истории и лечения ССЗ, сахарного диабета, хронических неинфекционных заболеваний. Опрос о курении проводили по стандартизированному опроснику: регулярным куриль-

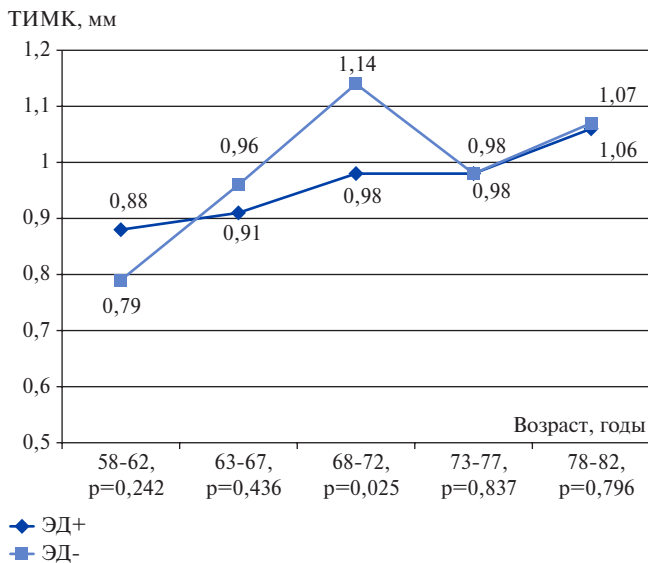


Рис. 1. Связь толщины интимы-меди СА с ЭД в зависимости от возраста в мужской подвыборке.

Сокращения: ТИМК — толщина интимо-медиаляльного комплекса сонных артерий, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

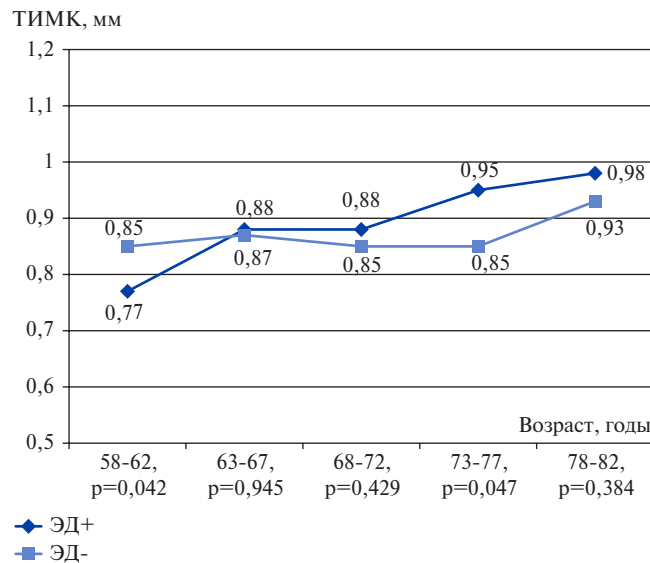


Рис. 2. Связь толщины интимы-меди СА с ЭД в зависимости от возраста в женской подвыборке.

Сокращения: ТИМК — толщина интимо-медиаляльного комплекса сонных артерий, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

щиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$. Кровь брали методом венопункции после 12-часового голодания. Концентрацию общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности определяли энзиматическим методом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета SPSS v.13.0. Для количественных характеристик была рассчитана средняя и стандартное отклонение (M (SD)). Для качественных признаков была рассчитана частота проявления признака в процентах. Характер распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией по Lilliefors. Распределение показателей ПЗВД% не было нормальным ($p < 0,001$) и при расчете параметрических статистик пользовались логарифмированными значениями показателей ПЗВД%. В линейном регрессионном анализе и анализе ANOVA применяли нестандартизованные и стандартизованные по возрасту модели.

Результаты

В исследование вошло 788 человек, из них 364 мужчины и 424 женщины. Два участника были исключены из анализа ввиду низкого качества ультразвуковых изображений. Средняя величина ПЗВД% в обследованной популяционной выборке 58-82 года составила у мужчин 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19) и достоверно не различалась по полу. Частота ЭД (ПЗВД% $< 10\%$) составила 88,2% у мужчин и 85,8% у женщин.

Средняя максимальная величина ТИМК у мужчин составила 0,95 мм (SD 0,18), что было достоверно выше, чем у женщин (0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$). Частота АСБ также была выше среди мужчин по сравнению с женщинами (80,4% vs 71,9%; $p = 0,036$). Частота множественных АСБ у мужчин составила 60,6%, у женщин — 45,2% ($p = 0,028$).

В таблице 1 приведены характеристики выборки при наличии или отсутствии ЭД у мужчин и женщин. Среди мужчин в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были достоверно выше индекс “окружность талии/окружность бедер” (ОТ/ОБ) (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и уровень ТГ крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$). Кроме того, у мужчин с ЭД зафиксирована тенденция к более высокому ИМТ (27,7 (SD 4,25) $кг/м^2$ vs 26,5 (SD 4,36); $p = 0,077$), существенно реже встречались некурящие (28% vs 44%).

Все женщины категории “курящие в настоящее время” (4,1%) имели ЭД. В группе без ЭД не было курящих женщин, но была выше пропорция “бывшего курения” (14% в группе без ЭД vs 7% в группе с ЭД). Была обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением у женщин ($p = 0,067$).

Среди мужчин и женщин в выборке 58-82 лет не было выявлено достоверных различий в величине ТИМК в группах с наличием ЭД и без ЭД ($p = 0,298$ у мужчин; $p = 0,327$ у женщин), равно как и по частоте АСБ ($p = 0,163$ у мужчин; $p = 0,970$ у женщин) и множественных АСБ ($p = 0,329$ у мужчин; $p = 0,799$ у женщин).

В кросс-секционном анализе в возраст-стандартизованной регрессионной модели не было выявлено

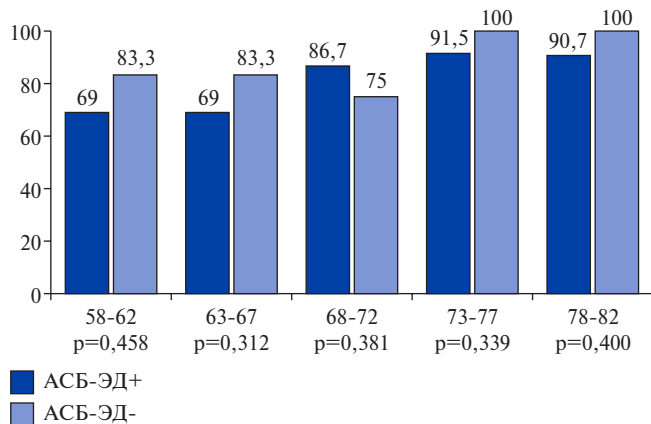


Рис. 3. Частота АСБ по возрастным группам в зависимости от наличия ЭД у мужчин 58-82 лет г. Новосибирска.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

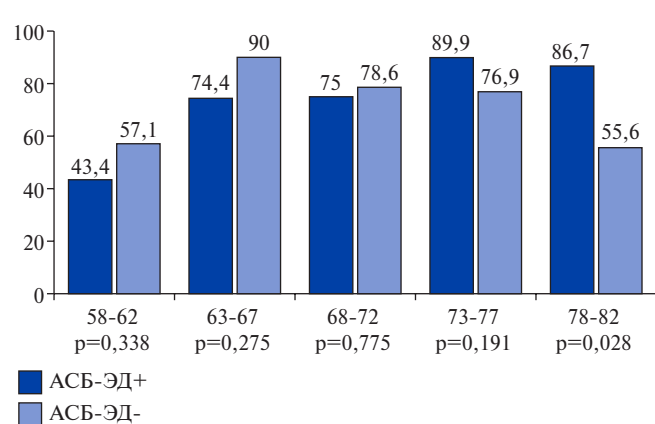


Рис. 4. Частота АСБ по возрастным группам в зависимости от наличия ЭД у женщин 58-82 лет г. Новосибирска.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Таблица 2

Частота АСБ и множественных АСБ в возрастных группах в зависимости от наличия ЭД у женщин и мужчин в возрасте 58-82 лет

Возрастная группа, лет	Обследовано, n		АСБ, n (%)		P	Множественные АСБ, n (%)		p
	Всего	ЭД есть/нет	ЭД есть	ЭД нет		ЭД есть	ЭД нет	
Мужчины								
58-62	93	87/6	60 (69,0)	5 (83,3)	0,458	39 (44,8)	1 (16,7)	0,178
63-67	83	71/12	49 (69,0)	10 (83,3)	0,312	36 (50,7)	7 (58,3)	0,625
68-72	68	60/8	52 (86,7)	6 (75,0)	0,381	40 (66,7)	5 (62,5)	0,815
73-77	69	59/10	54 (91,5)	10 (100,0)	0,339	43 (72,9)	9 (90,0)	0,245
78-82	50	43/7	39 (90,7)	7 (100,0)	0,400	33 (76,7)	7 (100,0)	0,154
Женщины								
58-62	97	83/14	36 (43,4)	8 (57,1)	0,338	18 (21,7)	5 (35,7)	0,254
63-67	100	90/10	67 (74,4)	9 (90,0)	0,275	39 (43,3)	4 (40,0)	0,840
68-72	90	76/14	57 (75,0)	11 (78,6)	0,775	37 (48,7)	8 (57,1)	0,561
73-77	82	69/13	62 (89,9)	10 (76,9)	0,191	38 (55,1)	8 (61,5)	0,667
78-82	54	45/9	39 (86,7)	5 (55,6)	0,028	31 (68,9)	3 (33,3)	0,044

Примечание: n — количество человек.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

но достоверной линейной связи ПЗВД% и ТИМК ни у мужчин ($\beta=-1,76$, SE 2,25, $p=0,436$), ни у женщин ($\beta=-2,19$, SE 2,15, $p=0,309$), хотя коэффициенты были ожидаемого направления (отрицательные).

При разделении на возрастные подгруппы отмечена тенденция к увеличению ТИМК при ПЗВД% <10% у мужчин в самой молодой из изучаемых групп (58-62 лет), не достигающая статистической значимости, $p=0,242$ (рис. 1). У женщин при разделении на возрастные группы отмечено увеличение ТИМК при ПЗВД% <10% в диапазоне 63-77 лет ($p=0,047$), которое сглаживается в возрасте 78 лет и старше (рис. 2).

При анализе в возрастных группах у мужчин не было выявлено достоверных ассоциаций частоты любых АСБ (рис. 3) или множественных АСБ

(табл. 2) с наличием ЭД в любом возрастном диапазоне. Частота АСБ (рис. 4) или множественных АСБ (табл. 2) была достоверно выше при наличии ЭД только у женщин самой старшей возрастной группы (78-82 года).

Обсуждение

В нашем исследовании достоверные ассоциации случаев ЭД и величины ПЗВД% с ТИМК или наличием АСБ СА для большинства групп пожилого возраста не выявлены, что диссонирует с результатами некоторых исследований, продемонстрировавших ассоциации ЭД и ТИМК, но в группах молодого и среднего возраста [17, 18].

В более крупных исследованиях и в более старших возрастных выборках связь между ТИМК и ПЗВД

не показана, что соответствует нашим результатам. В Cardiovascular Health Study в популяционной выборке из 2338 человек (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года, 479 человек с ССЗ) не было выявлено достоверной корреляции между ТИМК СА и ПЗВД% ($r = -0,025$, $p = 0,222$) [12].

В недавней работе Toyoda S, et al. (2020) была отмечена тенденция к связи между изучаемыми показателями: $r = -0,149$, $p = 0,061$ [6]. В выборку вошли лица с подтвержденной ишемической болезнью сердца ($n = 159$ человек), средний возраст пациентов составил 67 ± 8 лет, был ближе к нашему возрастному диапазону, для которого мы показали, что у женщин младше 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК.

Крупное китайское популяционное исследование ($n = 1083$) выявило закономерную обратную корреляцию между ПЗВД% и ТИМК раздельно в мужской и женской группах (мужчины: $r = -0,295$; $p < 0,001$; женщины: $r = -0,474$; $p < 0,001$), что не совпадает с нашими результатами. Однако в данном исследовании участвовали лица более широкого возрастного диапазона за счет включения молодых групп (30-80 лет), и отдельный анализ по возрастным группам не проводился [10].

Обсуждая некоторую разнонаправленность результатов нашего и упомянутых выше исследований о слабости ассоциаций показателей ПЗВД, ТИМК и АСБ, можно предположить, что, во-первых, ПЗВД и ТИМК отражают разные стадии в патогенезе атеросклероза и потому каузативно могут быть не связаны между собой [17]. Во-вторых, в пожилом возрасте кроме атеросклероза широко представлен артериосклероз [19]. Артериосклероз проявляется утолщением интимы-медии и склерозом/кальцинозом медии [19, 20], что негативно влияет на демпферные свойства сосудов, приводя к увеличению жесткости артериальной стенки, избыточной пульсатильности кровотока и росту центрального артериального давления, в свою очередь, повышающих стресс стенки артерий и повреждающих миокард [21]. Артериосклероз часто предшествует атеросклерозу, редуцирует вазодилатационный резерв артерий, показатели ПЗВД и маскирует их ассоциации с ТИМК, АСБ и другими проявлениями атеросклероза [19, 21]. Тест ПЗВД на плечевой артерии, по-видимому, снижает свою чувствительность в условиях повышенной артериальной ригидности в старшей возрастной группе. Еще один потенциальный ФР ЭД и прогрессирования артериосклероза — курение, что косвенно подтверждается отсутствием связи ТИМК и ПЗВД% у мужчин в нашем исследовании, имеющих высокую частоту курения и, предположительно, более ригидные сосуды, что контрастирует с сохранением связи ЭД и ТИМК у малокурящих женщин моложе 78 лет.

В малых клинических выборках связь ПЗВД и ТИМК подтверждается более часто ввиду отбора пациентов с атеросклерозом, манифестирующим клиническими состояниями, самостоятельно влияющими на функцию эндотелия. В исследованиях среди лиц молодого возраста демонстрируется физиологическая ассоциация ПЗВД и ТИМК, т.к. частота артериосклероза и атеросклероза в этом возрасте мала. Можно предположить, что для оценки вазодилатации классический показатель ПЗВД% $< 10\%$ [22] не является достаточно специфичным в пожилом и старческом возрасте, однако в более молодом возрасте он сохраняет свою актуальность. Косвенно наши данные это подтверждают: у женщин младше 78 лет наличие ЭД было достоверно связано с увеличением ТИМК; аналогичная зависимость показана нами для мужчин в возрасте 58-62 лет (на уровне тенденции).

В нашей работе ЭД также прямо ассоциировалась с кардиометаболическими ФР у мужчин (уровень ТГ, ИМТ, ОТ/ОБ) и с курением у женщин. Эти данные соответствуют результатам The Cardiovascular Health Study [12] относительно ассоциации ПЗВД с ИМТ и ОТ/ОБ у лиц старшей возрастной группы (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года). Также в исследованиях у молодых пациентов (19-40 лет) и у лиц среднего возраста (средний возраст $55,9 \pm 5,5$ лет) показана закономерная обратная связь ПЗВД с некоторыми ФР ССЗ: возрастом (в обеих группах), уровнем инсулина и общего холестерина в молодой группе, с артериальным давлением, окружностью талии в группе среднего возраста. Китайскими исследователями было также показано, что с увеличением количества ФР ССЗ нарастает и частота, и выраженность ЭД; причем у женщин больше, чем у мужчин [10]. Различия в профиле ФР, вероятно, связаны с отличающимися социально-демографическими характеристиками выборок в каждом исследовании, популяционными особенностями кластеризации ФР ССЗ и наличием или отсутствием сопутствующей патологии [14, 17]. Выявленные нами ассоциации количественного показателя эндотелий-зависимой вазодилатации с кардиометаболическими ФР в изученном возрастном диапазоне указывают на сохраняющуюся значимость коррекции кардиометаболических факторов в профилактике ССЗ и их прогрессирования в пожилом возрасте.

Отметим, что у обследованных лиц частота ЭД (по критерию ПЗВД $< 10\%$) приближалась к 90%, и данный критерий, вероятно, малопригоден для характеристики эндотелиальной функции в пожилом и старческом возрасте.

Заключение

В обследованной объединенной по полу популяционной выборке преимущественно пожилого и старческого возраста (58-82 года) не выявлено

достоверных ассоциаций частоты ЭД и величины ПЗВД с ТИМК или наличием АСБ СА; только у женщин в возрастных группах моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Результаты нашего исследования указывают на то, что профилактические и терапевтические стратегии, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старче-

ском возрасте у лиц с уже сложившимся ремоделированием сосудистой стенки.

Отношения и деятельность. Проект НАРИЕЕ поддержан грантом Wellcome Trust (081081AIA), настоящее исследование поддержано грантом РФФИ № 20-015-00371, бюджетом РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2) и Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

Литература/References

- Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):931-41. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.061.
- Ryliškytė L, Navickas R, Šerpytis P, et al. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. *Blood Press*. 2019;28(2):131-8. doi:10.1080/08037051.2019.1569461.
- Optional ultrasound examination of the heart and blood vessels in the WHO MONICA project in Novosibirsk. In: *Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) 1st ed.* Novosibirsk: academic publishing house "Geo", 2016; 1st volume:546-65. (In Russ.) Факультативное ультразвуковое исследование сердца и сосудов по проекту ВОЗ MONICA в Новосибирске. В кн: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). 1-е издание. Новосибирск: Академическое изд-во "Гео", 2016: 1 том:546-65. ISBN: 978-5-9907634-6-3.
- Oz F, Elitok A, Bilge AK, et al. Relationship Between Brachial Artery Flow-Mediated Dilation, Carotid Artery Intima-Media Thickness and Coronary Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Cardiol Res*. 2012;3(5):214-21. doi:10.4021/cr219w.
- Genkel V, Salashenko A, Toropova L, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Atherosclerоз*. 2018;14(1):16-22. (In Russ.) Генкель В.В., Салашенко А.О., Торопова Л.Р. и др. Эндотелий-зависимая вазодилатация у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*. 2018;14(1):16-22. doi:10.15372/ATER20180102.
- Toyoda S, Tokoi S, Takekawa H, et al. Relationship Between Brachial Flow-Mediated Dilation and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Coronary Artery Disease. *Int Angiol*. 2020;39(5):433-42. doi:10.23736/S0392-9590.20.04315-1.
- Shirokane K, Tamaki T, Kim K, et al. Relationship between Flow-mediated Endothelial Vasodilation and the Pulse Wave Velocity, and Cervical Carotid Artery Stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60(6):293-8. doi:10.2176/nmc.oa.2019-0193.
- Zeicher A, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(5):1984-92. doi:10.1161/01.cir.84.5.1984.
- Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004;110(18):2918-23. doi:10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00.
- Yao F, Liu Y, Liu D, et al. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by Framingham Risk Score. *J Ultrasound Med*. 2014;33(2):281-6. doi:10.7863/ultra.33.2.281.
- Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1980-6. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.079.
- Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, et al. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):840-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032.
- Lind L. Flow-mediated vasodilation was found to be an independent predictor of changes in the carotid plaque status during a 5-year follow-up. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(2):161-8. doi:10.5551/jat.18572.
- Halcox J, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2009;119(7):1005-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765701.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular diseases and evaluate cardiovascular disease risk: a Consensus Statement from the American Society of Echocardiography. Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Amer Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Chen S-F, Yao F-J, Sun X-Z, et al. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in young ED patients with insulin resistance. *Int J Imp Res*. 2016;28(5):194-9. doi:10.1038/ijir.2016.30.
- Gupta N, Giri S, Rathi V, et al. Flow Mediated Dilatation, Carotid Intima Media Thickness, Ankle Brachial Pressure Index and Pulse Pressure in Young Male Post Myocardial Infarction Patients in India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):35-9. doi:10.7860/JCDR/2016/20872.8751.
- Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-82. doi:10.1111/joim.12605.
- Ryabikov A, Malyutina S, Halcox J, et al. Prevalence and predictors of carotid wall triple line pattern in a general population sample. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1682-8. doi:10.1161/ATVBAHA.110.218057.
- Malyutina SK, Ivanov SV, Ryabikov AN, et al. Arterial Rigidity and Determinants of Cardiovascular Diseases. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2013;3:72-8. (In Russ.) Малютин С.К., Иванов С.В., Рябиков А.Н. и др. Артериальная ригидность в связи с детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013;3:72-8.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1082]. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.