



Эндотелий-зависимая вазодилатация: ассоциации с кардиометаболическими заболеваниями и их факторами риска при старении

Рябиков А. Н.^{1,2}, Трошина М. С.³, Рябиков М. Н.¹, Палехина Ю. Ю.¹, Бутаков Е. О.¹, Малютин С. К.^{1,2}

Цель. Оценить ассоциации показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) с кардиометаболическими заболеваниями (КМЗ) и их факторами риска (ФР) в пожилом возрасте.

Материал и методы. Исследование проводилось в российской популяционной когорте проекта HAPIEE (Новосибирск, 2015–2018). Функцию эндотелия оценивали в случайной подвыборке (788 мужчин и женщин, возраст 55–84 лет) по ультразвуковому показателю ПЗВД плечевой артерии. Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) регистрировали при ПЗВД <10%. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ФР оценивали стандартными эпидемиологическими методами.

Результаты. Частота артериальной гипертензии (АГ) составила 78,8% (одинаково у мужчин и женщин), основных ССЗ — 21,7% и 17,1%, сахарного диабета 2 типа (СД2) — 18,7% и 19,1% у мужчин и женщин, соответственно. Средние величины ПЗВД составили 2,7% (SD 7,32) и 3,2% (7,19), частота ЭД — 88,2% и 85,8% у мужчин и женщин, соответственно, и достоверно по полу не различались. Мужчины с ЭД имели более высокие уровни триглицеридов крови (125,1 (71,23) vs 102,7 (45,79) мг/дл; $p=0,033$), индексов "окружность талии/бедер" (0,94 (0,050) vs 0,92 (0,076); $p=0,009$) и массы тела (27,7 (45,79) vs 26,5 (4,36) кг/м²; $p=0,077$). У женщин выявлена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p=0,067$). Не выявлено ассоциаций ЭД с АГ, СД2 и ССЗ у мужчин и женщин.

Заключение. Тест ПЗВД продемонстрировал высокую частоту ЭД в популяционной выборке 55–84 лет. ЭД ассоциирована с метаболическими ФР у мужчин и с курением у женщин. Не обнаружено ассоциаций ПЗВД с КМЗ, предположительно, из-за высокой частоты ЭД и накопленных заболеваний у пожилых. Коррекция метаболических ФР и отказ от курения актуальны в любом возрасте для профилактики прогрессирования ЭД.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, поток-зависимая вазодилатация, сердечно-сосудистые факторы риска, атеросклероз, старение, популяция.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 20-15-00371-П.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в формировании базы данных.

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский

университет Минздрава России, Новосибирск; ³АО Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Трошина М. С.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5424-652X, Рябиков М. Н. — н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-7746-2025, Палехина Ю. Ю. — м.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-9404-6987, Бутаков Е. О. — м.н.с. научно-инновационного отдела, ORCID: нет, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КМЗ — кардиометаболические заболевания, МИ — мозговой инсульт, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция, CHS — Cardiovascular Health Study.

Рукопись получена 31.03.2024

Рецензия получена 03.05.2024

Принята к публикации 29.07.2024



Для цитирования: Рябиков А. Н., Трошина М. С., Рябиков М. Н., Палехина Ю. Ю., Бутаков Е. О., Малютин С. К. Эндотелий-зависимая вазодилатация: ассоциации с кардиометаболическими заболеваниями и их факторами риска при старении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5872. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5872. EDN JQSZFI

Endothelium-mediated vasodilation: associations with cardiometabolic diseases and their risk factors in aging

Ryabikov A. N.^{1,2}, Troshina M. S.³, Ryabikov M. N.¹, Palekhina Yu. Yu.¹, Butakov E. O.¹, Malyutina S. K.^{1,2}

Aim. To evaluate the association of flow-mediated vasodilation (FMD) with cardiometabolic diseases (CMDs) and their risk factors (RF) in old age.

Material and methods. The study was conducted in the Russian population cohort of the HAPIEE project (Novosibirsk, 2015–2018). Endothelial function was assessed in a random subsample (788 men and women aged 55–84 years) using ultrasound measurements of the brachial artery FMD. Endothelial dysfunction (ED) was recorded with FMD <10%. Cardiovascular diseases (CVD) and risk factors were assessed using standard epidemiological methods.

Results. The incidence of hypertension (HTN) was 78,8% (the same in men and women), major CVDs — 21,7% and 17,1%, type 2 diabetes (T2D) — 18,7% and 19,1% in men and women, respectively. The mean FMD values were 2,7%

(SD 7,32) and 3,2% (7,19), while the prevalence of ED was 88,2% and 85,8% in men and women, respectively, and did not differ significantly by sex. Men with ED had higher levels of blood triglycerides (125,1 (71,23) vs 102,7 (45,79) mg/dl; $p=0,033$), waist/hip circumference indices (0,94 (0,050) vs 0,92 (0,076); $p=0,009$) and body weight (27,7 (45,79) vs 26,5 (4,36) kg/m²; $p=0,077$). In women, a tendency towards an association of ED with smoking was revealed ($p=0,067$). There were no associations of ED with HTN, T2D and CVD in men and women.

Conclusion. The PMD test demonstrated a high incidence of ED in a population sample of 55–84 years old. ED is associated with metabolic risk factors in men and smoking in women. No associations of PMD with CMDs were found, presumably due to the high incidence of ED and cumulative disease in the elderly. Modification

of metabolic risk factors and smoking cessation are relevant at any age to prevent the progression of ED.

Keywords: endothelial dysfunction, flow-dependent vasodilation, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, aging, population.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 20-15-00371-P.

Acknowledgments. The authors are grateful to senior researcher Verevkin E. G. for participation in the database preparation.

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³JSC North-West Center for Evidence-Based Medicine, St. Petersburg, Russia.

Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Troshina M. S.* ORCID: 0000-0002-5424-652X, Ryabikov M. N. ORCID: 0000-0001-7746-2025, Palekhina Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-9404-6987, Butakov E. O. ORCID: none, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author:
mari_tr@mail.ru

Received: 31.03.2024 **Revision Received:** 03.05.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Ryabikov A. N., Troshina M. S., Ryabikov M. N., Palekhina Yu. Yu., Butakov E. O., Malyutina S. K. Endothelium-mediated vasodilation: associations with cardiometabolic diseases and their risk factors in aging. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5872. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5872. EDN JQSZFJ

Ключевые моменты

- В популяционной выборке 55-84 лет выявлена высокая распространенность дисфункции эндотелия по данным теста поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (<10%).
- В возрастном диапазоне 55-84 лет не выявлены ассоциации между показателями поток-зависимой вазодилатации и наличием кардио-метаболических заболеваний.
- Впервые в российской популяционной выборке определены детерминанты снижения поток-зависимой вазодилатации при старении (метаболические факторы риска и курение).
- В пожилом и старческом возрасте сохраняется актуальность коррекции метаболических факторов риска и отказ от курения для профилактики прогрессирования дисфункции эндотелия.

Key messages

- In a population sample of 55-84 years old, a high prevalence of endothelial dysfunction was revealed according to the brachial artery flow-dependent vasodilation test (<10%).
- In the age range of 55-84 years, no associations were identified between flow-dependent vasodilation and cardiometabolic diseases.
- For the first time in a Russian population sample, the determinants of a decrease in flow-dependent vasodilation with aging (metabolic risk factors and smoking) were determined.
- In old and senile age, it remains relevant to correct metabolic risk factors and quit smoking to prevent the progression of endothelial dysfunction.

Безусловным трендом современной медицины является персонализированный подход к пациенту. Ввиду сохраняющейся высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается важным выделение групп высокого сердечно-сосудистого риска для начала своевременной и/или более агрессивной терапии. Поэтому поиск новых индикаторов для стратификации пациентов по группам риска остается актуальным.

Ультразвуковое определение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) является удобным неинвазивным методом оценки вазомоторной функции эндотелия, предложенным Celermajer DS, et al. (1992), и приводится Coretti MC, et al. (2002) как стандартное в Международном руководстве по исследованию функции эндотелия. Прогностическая значимость

показателя ПЗВД в отношении сердечно-сосудистых событий подтверждается в метаанализах и некоторых крупных проспективных исследованиях [1, 2]. Однако в работах, проведенных в выборках пожилых лиц, роль ПЗВД для прогноза остается противоречивой [3].

Известно, что вариабельность ПЗВД зависит не только от технологии выполнения, но и от вклада факторов риска (ФР). В группах лиц молодого и среднего возраста классические ФР ССЗ отрицательно влияют на ПЗВД [4-6]. В некоторых выборках лиц пожилого возраста получены схожие связи [7, 8], но есть и противоположные данные [9]. В России работы по изучению ассоциаций ПЗВД с ФР ССЗ в пожилом возрасте единичны, что затрудняет практическое использование показателя ПЗВД [10].

Ранее мы показали связь ПЗВД со структурными маркерами атеросклероза в популяционной выборке 55-84 лет [11], сейчас целью нашей работы явилась

оценка ассоциаций показателя ПЗВД с кардиометаболическими заболеваниями (КМЗ) и их ФР в пожилом возрасте в той же популяционной выборке.

Материал и методы

Исследование проводилось на материале российской популяционной выборки (г. Новосибирск) проекта "Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Мультицентровое когортное исследование" (HAPIEE)¹, обследованной в рамках третьего скрининга (2015-2018) [12]. Дизайн настоящей работы — кросс-секционное исследование. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового определения показателя ПЗВД плечевой артерии. Для исследования сосудодвигательной функции из общей когорты была селектирована случайная, стратифицированная по полу и 5-летним возрастным группам подвыборка (n=840, мужчины и женщины 55-84 лет). Из подвыборки исключили участников по следующим критериям: нарушение подготовки к тесту (прием вазоактивных препаратов в предшествующие 12 ч; употребление кофеинсодержащих напитков, курение или интенсивная физическая нагрузка в предшествующие 4 ч), непереносимость 5-мин компрессии плеча, технически неадекватная визуализация плечевой артерии (n=52; 6%). В итоговый анализ включено 788 человек (364 мужчины, 424 женщины) 55-84 лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен локальным этическим комитетом (26.12.2014, 01.12.2020). До включения в исследование все участники дали письменное добровольное информированное согласие. Предварительные результаты анализа представлены на конкурсе молодых ученых Межрегиональной научно-практической конференции "Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний", Новосибирск, 13-14 октября 2022².

Подготовка пациента к исследованию и детали выполнения теста постокклюзионной гиперемии описаны ранее [6, 11], тест выполнялся в утренние часы. Функция эндотелия оценивалась по ультразвуковому показателю ПЗВД на плечевой артерии (сканер Vivid q; GE HealthCare, линейный датчик 5-13 МГц). Измеряли базальный диаметр плечевой артерии (D_B), после 5-мин окклюзии манжетой определяли пиковый диаметр плечевой артерии (D_{RH}) на высоте гиперемии в течение 60 сек и в период восстановления. Измерения проводили off-line в цифровом

архиве (рабочая станция EchoPAC; GE VINGMED ULTRASOUND, Norway), далее было использовано среднее значение из трех измерений. ПЗВД выражалась в относительном изменении диаметра при реактивной гиперемии к базальному диаметру: $PZVD = (D_{RH} - D_B) / D_B \times 100\%$. ПЗВД <10%, включая парадоксальные вазоконстрикторные реакции, рассматривалась как эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Для оценки ССЗ и ФР использовались стандартные эпидемиологические методы: измерение артериального давления (АД), антропометрия, оценка липидного спектра крови, заполнение стандартизованных опросников; детали протокола обследования опубликованы ранее [12]. Опросники включали оценку медицинской истории артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД2) и их лечения; медицинской истории ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), оценку поведенческих ФР, социально-демографические показатели.

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом OMRON M 5-I (Japan) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 мин между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД. Вес и рост измеряли без верхней одежды и обуви, с точностью 0,1 кг и 0,1 см, соответственно. Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измеряли с точностью 0,1 см. Рассчитывали индекс ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес} (кг) / \text{рост}^2 (м^2)$. Электрокардиограмму регистрировали в 12 стандартных отведениях (на электрокардиографе Cardiax, Венгрия) с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду.

Регулярным курильщиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы одну сигарету в день. АГ диагностировали при уровнях систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. (объединенные рекомендации Европейских кардиологических обществ, 2018) и/или у лиц, регулярно принимающих антигипертензивные препараты в течение последних двух недель. СД2 определяли по эпидемиологическим критериям при указании на СД2 с приемом сахароснижающей терапии и/или при уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали с помощью опросника Rose для выявления стенокардии напряжения и при наличии ишемических изменений на электрокардиограмме (1, 4, 5 классы по Миннесотскому коду) и/или наличия перенесенного ИМ, острого коронарного синдрома или коронарной реваскуляризации в анамнезе, подтвержденных госпитализацией. Наличие мозгового инсульта (МИ) устанавливали на основании медицинской истории МИ или преходящего острого нарушения мозгового кровообращения, подтвержденных госпитализа-

¹ <https://www.ucl.ac.uk/epidemiology-health-care/hapiee-study>.

² Трошина М. С., Рябиков А. Н. Эндотелиальная дисфункция, кардиометаболические заболевания и их факторы риска в пожилом и старческом возрасте. Атеросклероз. 2022;18(3):298-300. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-3-298-300.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные характеристики при наличии/отсутствии ЭД
в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 55-84 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)	313	43		351	55	
	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)	313	43		351	55	
	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)	314	43		351	55	
	27,7 (4,25)	26,5 (4,36)	0,077	29,9 (5,49)	31,2 (5,57)	0,107
ОТ/ОБ, у.е., M (SD)	314	43		351	55	
	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)	312	43		351	55	
	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)	312	43		351	55	
	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)	312	43		351	55	
	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)	312	43		351	55	
	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)	311	43		351	55	
	6,50 (1,78)	6,46 (1,86)	0,769	6,27 (1,83)	6,27 (1,22)	0,926
Курение	303	41		343	57	
— не курит, n (%)	85 (28,1)	18 (43,9)	0,106	305 (88,9)	49 (86,0)	0,067
— бывший курильщик, n (%)	143 (47,2)	14 (34,1)		24 (7,0)	8 (14,0)	
— курит, n (%)	75 (24,8)	9 (22,0)		14 (4,1)	0	

Примечание: * — количество лиц в анализе для различных переменных варьирует в зависимости от полноты данных.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

цией³. Наличие ИБС и/или МИ определяли как ком-
позитную категорию основных ССЗ.

Показатели липидного профиля, такие как общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и уровень глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами, используя стандартные реактивы "Bioson" (Германия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific). Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу Sacks DB, et al. (2005): глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \cdot \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedewald WT, et al. (1972): $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$ (мг/дл), с последующим пересчетом на ммоль/л.

Гиперхолестеринемия регистрировалась при показателях ОХС $>5,0$ ммоль/л (190 мг/дл).

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 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. Сравнение относительных показателей в группах ЭД(+) и ЭД(-) проводили с помощью кросс-табуляции с применением критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных показателей проводили в анализе ANOVA (GLM) с использованием критерия F Фишера. В анализе GLM применя-

³ Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под редакцией проф. Бойцова С. А. М. 2015 — 96 с. Интернет ресурс: <http://www.gnicpm.ru>.

Таблица 2

Средние показатели ПЗВД в зависимости
от наличия АГ, ИБС, СД2 и ХНИЗ в популяционной
выборке мужчин 55-84 лет

Заболевания	Средняя ПЗВД % (SD)			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
АГ	2,69 (0,45)	2,59 (0,44)	2,78 (0,46)	2,61 (0,48)
Нет АГ	3,61 (0,86)	3,95 (0,86)	4,05 (0,88)	4,37 (1,05)
Р	0,340	0,164	0,204	0,155
СД2	2,68 (0,92)	2,67 (0,91)	2,55 (0,98)	3,33 (1,03)
Нет СД2	2,93 (0,44)	2,94 (0,44)	3,17 (0,45)	2,9 (0,46)
Р	0,805	0,787	0,565	0,711
ИБС	3,23 (1,00)	2,98 (1,00)	2,86 (1,27)	3,06 (1,28)
Нет ИБС	2,82 (0,42)	2,86 (0,43)	3,02 (0,43)	2,9 (0,44)
Р	0,707	0,911	0,911	0,911
ССЗ	4,04 (0,84)	3,76 (0,85)	4,18 (0,95)	4,34 (0,96)
Нет ССЗ	2,56 (0,42)	2,64 (0,44)	2,78 (0,45)	2,63 (0,46)
Р	0,120	0,247	0,188	0,117
ХНИЗ	2,91 (0,42)	2,85 (0,43)	3,05 (0,44)	3,02 (0,45)
Нет ХНИЗ	2,58 (1,05)	2,96 (1,05)	2,92 (1,06)	2,64 (1,18)
Р	0,770	0,921	0,911	0,768

Примечание: модель 1 — нестандартизованная оценка, модель 2 — стандартизованная по возрасту, модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению, модель 4 — стандартизованная по возрасту, систолическому артериальному давлению, общему холестерину и индексу массы тела.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

ли следующие модели: модель 1 — нестандартизованная; модель 2 — стандартизованная по возрасту; модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению; модель 4 — стандартизованная по возрасту, САД, уровню ОХС и ИМТ.

Исследование поддержано грантом Российского Научного Фонда № 20-15-00371-П.

Результаты

В исследование включены 788 человек (364 мужчины и 424 женщины). Среднее значение ПЗВД у мужчин равнялось 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19). ЭД (ПЗВД <10%) встречалась у 88,2% мужчин и 85,8% женщин.

В обследованной выборке частота основных КМЗ и состояний составила: АГ — 78,8% для обоих полов, ИБС 15,4% и 10,7%, СД2 — 18,7% и 19,1%, гиперхолестеринемия — 31,4% и 58,7% (у мужчин и женщин, соответственно). В таблице 1 приведены дескриптивные характеристики выборки при наличии или отсутствии ЭД у мужчин и женщин.

В мужской выборке в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД был выше уровень ТГ сыворотки крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p=0,033$); уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и глюкозы

Таблица 3

Средние показатели ПЗВД в зависимости
от наличия АГ, ИБС, СД2 и ХНИЗ в популяционной
выборке женщин 55-84 лет

Заболевания	Средняя ПЗВД % (SD)			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
АГ	3,37 (0,39)	3,38 (0,39)	2,75 (0,97)	2,81 (0,96)
Нет АГ	2,35 (0,75)	2,23 (0,76)	2,18 (1,29)	2,04 (1,34)
Р	0,224	0,224	0,725	0,645
СД2	2,15 (0,79)	2,15 (0,79)	3,06 (1,88)	3,11 (1,85)
Нет СД2	3,23 (0,38)	3,23 (0,38)	2,27 (0,84)	2,62 (0,85)
Р	0,219	0,220	0,703	0,809
ИБС	4,53 (1,06)	4,55 (1,08)	3,69 (2,58)	3,48 (2,54)
Нет ИБС	3,01 (0,37)	3,01 (0,37)	2,35 (0,80)	2,68 (0,81)
Р	0,178	0,178	0,620	0,766
ССЗ	3,89 (0,84)	3,9 (0,86)	3,42 (2,57)	3,15 (2,54)
Нет ССЗ	3,02 (0,38)	3,02 (0,38)	2,37 (0,81)	2,7 (0,82)
Р	0,349	0,350	0,697	0,868
ХНИЗ	3,46 (0,37)	3,47 (0,37)	2,86 (0,88)	2,93 (0,87)
Нет ХНИЗ	1,09 (0,95)	1,01 (0,97)	1,67 (1,59)	1,45 (1,6)
Р	0,021	0,020	0,513	0,416

Примечание: модель 1 — нестандартизованная оценка, модель 2 — стандартизованная по возрасту, модель 3 — стандартизованная по возрасту и курению, модель 4 — стандартизованная по возрасту, систолическому артериальному давлению, общему холестерину и индексу массы тела.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

не отличались между группами с ЭД и без нее. Среди мужчин с ЭД был достоверно выше индекс ОТ/ОБ (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p=0,009$) и замечена тенденция к более высокому ИМТ (27,7 (SD 4,25) кг/м² vs 26,5 (SD 4,36); $p=0,077$). Также в группе мужчин с сохраненной эндотелиальной функцией чаще встречались некурящие (44% vs 28%), однако связь ЭД с курением не достигала статистической значимости.

У женщин было выявлено меньшее количество ассоциаций ЭД с ФР ССЗ. Уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, глюкозы, значения ИМТ и ОТ/ОБ не отличались между женщинами с ЭД и без нее. Однако у женщин была обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p=0,067$): все курящие женщины (4,1%) имели ЭД, в то время как в группе без ЭД курящих женщин не было.

В выборке пожилого и старческого возраста у мужчин и женщин не выявлено достоверных ассоциаций показателя ПЗВД с наличием АГ, СД2, ИБС или композитной категории ССЗ в нестандартизованной модели и при стандартизации по возрасту, курению, САД, ОХС, ИМТ. Отмечен более высокий показатель ПЗВД при наличии различных вариантов ХНИЗ у женщин в нестандартизованной модели (3,46 (SD

Таблица 4

**Частота КМЗ и состояний при наличии/отсутствии ЭД
в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 55-84 лет**

Заболевания	Всего	Мужчины			p	Женщины			p
		Всего	ЭД есть	ЭД нет		Всего	ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n	788	364	321	43		424	364	60	
АГ, n (%)	586/744 (78,8)	271/344 (78,8)	240/303 (79,2)	31/41 (75,6)	0,597	315/400 (78,8)	269/344 (78,2)	46/56 (82,1)	0,503
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	439/586 (74,9)	170/271 (62,7)	150/240 (62,5)	20/31 (64,5)	0,946	269/315 (85,4)	226/269 (84,0)	43/46 (93,5)	0,140
СД2, n (%)	143/756 (18,9)	64/343 (18,7)	54/302 (17,9)	10/41 (24,4)	0,315	79/413 (19,1)	67/356 (18,8)	12/57 (21,1)	0,691
Лечение СД2 (среди лиц с СД2), n (%)	68/143 (47,6)	24/64 (37,5)	23/54 (42,6)	1/10 (10,0)	0,226	44/79 (55,7)	37/67 (55,2)	7/12 (58,3)	0,727
ГХС, n (%)	344/746 (46,1)	108/344 (31,4)	93/303 (30,7)	15/41 (36,6)	0,445	236/402 (58,7)	204/345 (59,1)	32/57 (56,1)	0,671
ИБС, n (%)	96/746 (12,9)	53/344 (15,4)	45/303 (14,8)	8/41 (19,5)	0,432	43/402 (10,7)	34/345 (9,9)	9/57 (15,8)	0,179
ХНИЗ, n (%)	642/743 (86,4)	294/343 (85,7)	259/302 (85,8)	35/41 (85,4)	0,946	348/400 (86,4)	296/344 (86,0)	52/56 (92,9)	0,160
ССЗ, n (%)	144/748 (19,3)	75/345 (21,7)	63/304 (20,7)	12/41 (29,3)	0,213	69/403 (17,1)	56/346 (16,2)	13/57 (22,8)	0,223

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

0,37) и 1,09 (SD 0,95), $p=0,021$) и при стандартизации по возрасту (3,47 (SD 0,37) и 1,01 (SD 0,97), $p=0,020$). Однако эта связь нивелировалась при учете вклада других факторов: курения в модели 3 и САД, ОХС и ИМТ в модели 4 (табл. 2, 3).

Аналогично, не выявлено связи ЭД, определяемой по уровню ПЗВД, с частотой изучаемых заболеваний ни у мужчин, ни у женщин в выборке пожилого и старческого возраста (табл. 4). Также среди лиц с АГ и СД2 мы не обнаружили статистически значимой связи между фактом применения антигипертензивной и сахароснижающей терапии и ЭД. Однако доступными данными для отдельного анализа по получаемым лекарственным препаратам мы не располагали.

Обсуждение

ПЗВД плечевой артерии является наиболее изученным показателем эндотелиальной функции. Хотя ПЗВД является вариабельным и оператор-зависимым показателем, во многих научных работах описана связь эндотелиальной функции, оцененной на основе ПЗВД, КМЗ и их ФР. При этом большинство исследований проведено в группах молодого и среднего возраста [7].

В обследованной популяционной выборке пожилого и старческого возраста мы выявили ассоциацию ЭД с рядом метаболических ФР у мужчин и с курением у женщин. Полученная нами ассоциация уровня ТГ с ЭД у мужчин согласуется с опубликованными работами, где продемонстрирована связь гипертриглицеридемии с более низкими значениями ПЗВД у молодых мужчин [13]. Выявленные нами связи ЭД и антропометрических показателей (ОТ/ОБ, ИМТ) сопоставимы с данными крупных популяционных исследований CHS (Cardiovascular Health

Study) и Framingham Heart Study [7, 8] и согласуются с работами, в которых выявлена ассоциация ожирения и ухудшения эндотелиальной функции, причем эндотелиальная функция улучшалась при снижении массы тела [14].

Связь курения и ухудшения эндотелиальной функции показана во многих исследованиях [15, 16]. В нашей работе связь курения и ЭД также подтверждается значимым вкладом курения при проведении одномерного анализа ANOVA: прослеживается парадоксальная связь более высокого уровня ПЗВД (т.е. более сохранной функции эндотелия) с наличием ХНИЗ у женщин, однако при учете вклада курения эта связь нивелировалась. Таким образом, первичные парадоксальные отношения могут быть связаны как с вкладом терапии, более распространенной у женщин с ХНИЗ и возможной протекцией эндотелиальной функции, так и вкладом курения в снижение ПЗВД. Более низкие значения ПЗВД у курильщиков показаны и в крупном кросс-секционном исследовании (The Circulatory Risk in Communities Study) в общей популяции ($n=910$ человек, возрастной диапазон 30-79 лет) [16].

В то же время в нашей работе, проведенной в пожилой группе (55-84 года), не было выявлено достоверных связей ПЗВД с КМЗ и рядом ФР, что отличается от многих работ. В CHS (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года) среднее значение ПЗВД у мужчин равнялось 2,18% и было значимо ниже, чем у женщин 2,72% ($p<0,001$) [7]. Эти значения ПЗВД немного ниже, чем в нашем исследовании. Но, несмотря на большую долю пожилых, более низкие значения среднего уровня ПЗВД и схожую распространенность ССЗ (20,5% vs 19,3%) по сравнению с нашим исследованием в CHS показатель ПЗВД сохранил достоверные ассоциации с более широким, чем в нашей вы-

борке, спектром ФР ССЗ: возрастом, ХС ЛВП, ОТ/ОБ, ИМТ и САД. Однако Yeboah J, et al. подчеркивают, что ПЗВД имела более слабую связь с вышеперечисленными ФР, чем в других исследованиях, проведенных в более молодых выборках. Также у лиц с АГ и с СД2 уровень ПЗВД был достоверно ниже, чем у здоровых пожилых. При этом в многофакторной модели также сохранялась достоверная отрицательная связь наличия СД2 со значением ПЗВД ($p=0,01$) в отличие от нашего исследования [7].

Во Фрамингемском исследовании ($n=2883$, возрастной диапазон 33–88 лет) средний показатель ПЗВД у мужчин равнялся $2,4 \pm 2,4\%$, а у женщин $3,3 \pm 3,0\%$ [8]. Эти данные ближе к нашему исследованию. Тем не менее показатель ПЗВД также ассоциировался с большинством ФР ССЗ и распространенными ССЗ в этой работе, однако это может быть связано с более широким возрастным диапазоном во Фрамингемском исследовании. Также во Framingham Heart Study более молодого среднего возраста была ниже и распространенность ССЗ как у мужчин, так и у женщин в сравнении с новосибирской выборкой (мужчины: 18,3% vs 21,7%; женщины: 8,3% vs 17,1%) [8].

В японской популяционной выборке ($n=5314$, 17–86 лет) средний уровень ПЗВД был выше, чем в новосибирской, и у мужчин, и у женщин ($5,92 \pm 3,05$ vs $6,99 \pm 3,77\%$, $p<0,001$). При анализе по возрастным категориям в близких к нашей выборке группах от 50 до 70 лет и старше значения ПЗВД все равно оставались более высокими по сравнению с новосибирской выборкой, что согласуется с тем, что азиатские популяции имеют более сохранную эндотелиальную функцию. В этой работе показатель ПЗВД также сохранил значимые ассоциации с традиционными ФР ССЗ (возрастом, ИМТ, САД, уровнем ОХС, ТГ, ХС ЛВП и глюкозы) в общей выборке [17].

В то же время в работе Zhong Q, et al. (2018) в китайской выборке ($n=680$, 30–74 года) не было выявлено достоверных ассоциаций ПЗВД с АГ, дислипидемией, гипергликемией независимо от учета вклада других факторов (возраст, пол, раса, образование, ИМТ, С-реактивный белок, курение, частота сердечных сокращений и исходный диаметр плечевой артерии), что согласуется с нашими данными [9]. При этом распространенность АГ была в нашей выборке выше, чем в работе Zhong Q, et al. (78,8% vs 42,4%). Аналогично, в небольшом исследовании Calderón-Gerstein WS, et al. (2017) со схожим дизайном у жителей Анд (Перу) ($n=61$, средний возраст $60,6 \pm 16,5$ лет) не было выявлено достоверных различий в возрасте, ИМТ, ОТ, ОБ между пациентами с наличием/отсутствием ЭД [18]. Ранее уже сообщалось о диссонансе результатов по наличию/отсутствию связи между эндотелиальной функцией ССЗ и кардиометаболическими заболеваниями, их ФР и сердечно-сосудистым риском в зависимости от социально-

демографических и клинико-лабораторных характеристик исследуемой популяционной выборки [9].

Полученные нами результаты следует рассматривать в контексте потенциальных ограничений. Так, вариабельность показателя ПЗВД зависит от технологии проведения измерения ПЗВД и исходного диаметра сосуда плечевой артерии. В нашей работе ультразвуковой тест по оценке ПЗВД выполнялся опытным экспертом: коэффициент воспроизводимости по Bland, Altman (1986) составил 2,8% ($r=0,988$) [6]. В настоящем анализе мы не учитывали возраста наступления менопаузы, что могло повлиять на ассоциации ПЗВД у женщин. Однако >90% женщин в исследуемой группе были в менопаузе и маловероятно, что включение возраста менопаузы в число переменных могло бы изменить полученные результаты. Еще одно ограничение может быть связано с влиянием на сосудистую реактивность принимаемых медикаментов, хотя известно, что в основном это касается нитратсодержащих препаратов [12], однако частота использования пролонгированных нитратов в обследованной выборке была минимальна (0,3%) [12], а прием нитратов и других сосудисто-активных средств исключался в день исследования ПЗВД.

В то же время работа имеет ряд преимуществ. Это первое исследование ЭД в российской популяционной выборке пожилого возраста, которое выявило детерминанты снижения ПЗВД, сохраняющие свое значение при старении, что определяет важность их коррекции. С учетом полученных результатов целесообразно увеличение объема исследований эндотелиальной функции как в клинических группах, так и на популяционном уровне в российском контексте для дальнейшего уточнения области применения показателя ПЗВД и лучшего понимания изменений функции эндотелия у пожилого населения.

Заключение

Феномен ЭД по данным ультразвукового теста ПЗВД широко распространен в популяционной выборке пожилого и старческого возраста (>85% у мужчин и женщин). Однако мы не обнаружили ассоциаций между показателями ПЗВД и накопленными КМЗ, предположительно, из-за высокой частоты изучаемых феноменов в сочетании с закономерными возраст-ассоциированными изменениями жесткости стенок артерий. ЭД была ассоциирована с метаболическими ФР у мужчин и с курением у женщин, что указывает на важность коррекции метаболических ФР и отказ от курения в любом возрасте.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в формировании базы данных.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 20-15-00371-П.

Литература/References

- 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.
- Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov YuA. Arterial endothelial dysfunction and its role for prognosis assessment in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(2):69-73. (In Russ.) Соболева Г.Н., Федулов В.К., Карпов Ю.А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(2):69-73.
- Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi:10.1093/cvr/cvaa085.
- Yanovskaya GR, Belov VV, Bolotov AA. Endothelial function in young men with essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2004;(3):21-5. (In Russ.) Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2004;(3):21-5.
- Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz350.
- Population-based assessment of endothelial dysfunction: prevalence, determinants, and association with cardiovascular diseases. In: *Endothelial dysfunction, hypertension, atherosclerosis*. Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 2014:43-76. (In Russ.) Популяционная оценка эндотелиальной дисфункции: распространенность, детерминанты и связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В кн.: *Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз*. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2014:43-76. ISBN: 978-5-7692-1382-3.
- 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.
- Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(5):613-9. doi:10.1161/01.CIR.0000112565.60887.1E.
- Zhong Q, Nong Q, Mao B, et al. Association of Impaired Vascular Endothelial Function with Increased Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3104945. doi:10.1155/2018/3104945.
- Fedulov VK, Soboleva GN, Rogoza AN, et al. Vascular wall structure and function in patients with CHD, AH, and their combination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):73-9. (In Russ.) Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н. и др. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и их сочетанием. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):73-9.
- Troshina MS, Ryabikov AN, Palekhina YuYu, et al. Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4614. (In Russ.) Трошина М.С., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю. и др. 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.
- Malyutina SK, Mazdoroza EV, Shapkina MYu, et al. The Profile of Drug Treatment in Subjects Aged Over 50 Years With Hypertension in an Urban Russian Population. *Kardiologiya*. 2020;60(3):21-9. (In Russ.) Малутина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. *Кардиология*. 2020;60(3):21-9. doi:10.18087/cardio.2020.3.n948.
- Samsamshariat SZA, Sakhaei F, Salehizadeh L, et al. Relationship between Resistin, Endothelin-1, and Flow-Mediated Dilation in Patient with and without Metabolic Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2019;8:16. doi:10.4103/abr.abr_126_18.
- Calder PC. Dietary factors and low grade inflammation in relation to overweight and obesity revisited. *Br J Nutr*. 2022;127(10):1-9. doi:10.1017/S0007114522000782.
- Gallucci G, Tartarone A, Lerosse R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3866-76. doi:10.21037/jtd.2020.02.47.
- Cui M, Cui R, Liu K, et al. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):836-45. doi:10.5551/jat.421.
- Mogi M, Higashi Y, Bokuda K, et al. Annual reports on hypertension research 2020. *Hypertens Res*. 2022;45(1):15-31. doi:10.1038/s41440-021-00766-3.
- Calderón-Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:421-6. doi:10.2147/VHRM.S151886.