

CORRELATIONS OF DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ARTERIAL WALL WITH TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN HEALTHY PEOPLE OF DIFFERENT AGE. PART 2

I.D. Strazhesko^{1*}, O.N. Tkacheva^{1,2}, D.U. Akasheva¹, E.V. Dudinskaya¹, M.V. Agaltsov¹, A.S. Kruglikova¹, N.V. Brailova¹, V.S. Pykhtina¹, E.V. Plokhova¹, N.V. Sharashkina¹, O.Yu. Isaykina¹, V.A. Vygodin¹, S.A. Boytsov¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine.
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov.
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Detection of principal subclinical arterial wall lesions is one of the most important aspects of effective cardiovascular disease (CVD) primary prevention. Such lesions include: arterial wall thickening, increased rigidity, endothelial dysfunction development. However, the role of traditional CVD risk factors in the development of individual arterial wall lesions in CVD-free people is understudied. This is particularly so with people of older age.

Aim. To study the role of traditional CVD risk factors in development of arterial wall lesions in relatively healthy individuals of different age.

Material and methods. We have examined a total of 303 people aged 25-91 years, with no signs of CVD and other chronic diseases and without any regular medical treatment. Anthropometric parameters, blood pressure, fasting plasma glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels were detected in all the patients. Measurement of pulse wave velocity was conducted using SphygmoCor device (AtCorMedical, Australia). Carotid ultrasound to measure intima-media thickness and number of atherosclerotic plaques was conducted using linear transducer with ultra-high resolution 17-5 MHz (PHILIPS iU22, the Netherlands) in the B-mode. Endothelium-dependent vasodilation was assessed by the reactive hyperemia test.

Results. Multivariate linear regression analysis has revealed fasting hyperglycemia and increased systolic blood pressure to be to a greater degree associated with arterial wall state in both age groups. According to the results of multivariate logistic regression analysis a relationship between risk factors and arterial wall parameters is stronger in the younger group as compared with the older one.

Conclusion. Systolic blood pressure and fasting hyperglycemia must be the main targets of CVD primary prevention in older age group, while in younger age group other traditional risk factors must be taken into account as well.

Keywords: arterial wall; pulse wave velocity; intima-media thickness; atherosclerotic plaques; endothelium-dependent vasodilation; traditional risk factors for cardiovascular disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):244-252

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252>

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2

И.Д. Стражеско^{1*}, О.Н. Ткачева^{1,2}, Д.У. Акашева¹, Е.В. Дудинская^{1,2}, М.В. Агалтсов¹, А.С. Кругликова¹, Н.В. Браилова¹, В.С. Пыхтина¹, Е.В. Плехова¹, Н.В. Шарашкина^{1,2}, О.Ю. Исайкина¹, В.А. Выгодин¹, С.А. Бойцов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский переулок, 10

² Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Одним из важнейших направлений эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является определение основных детерминант субклинических изменений стенки артерий: ее утолщения, повышения жесткости, развития эндотелиальной дисфункции. Однако роль традиционных факторов риска ССЗ в развитии отдельных нарушений состояния артериальной стенки у лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ, изучены недостаточно. Особенно это касается людей старшего возраста.

Цель. Изучить роль традиционных факторов риска ССЗ в развитии изменений артериальной стенки у относительно здоровых людей разного возраста.

Материал и методы. Было обследовано 303 человека в возрасте от 25 до 91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. У всех пациентов измерялись антропометрические показатели, артериальное давление, уровень глюкозы плазмы натощак, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Измерение скорости распространения пульсовой волны проводилось с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Ультразвуковое исследование каротидных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа и количества атеросклеротических бляшек проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17-5 МГц (PHILIPS iU22, Нидерланды). Определение эндотелий-зависимой вазодилатации проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. Многомерный линейный регрессионный анализ выявил, что гипергликемия натощак и повышение систолического артериального давления в наибольшей степени связаны с состоянием артериальной стенки в обеих возрастных группах. Согласно результатам многомерного логистического регрессионного анализа взаимосвязь факторов риска с показателями состояния артериальной стенки в младшей группе сильнее, чем в старшей.

Заключение. Основными мишенями терапевтического воздействия при проведении первичной профилактики ССЗ в старшей группе должны быть систолическое артериальное давление и гликемия натощак, в младшей группе – наряду с ними и другие традиционные факторы риска.

Ключевые слова: артериальная стенка, скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, эндотелий-зависимая вазодилатация, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):244-252

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252>

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): istrzhesko@gmail.com

Author's information:

Irina D. Strazhesko – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, State Research Center for Preventive Medicine (SRC PM)
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Director of the Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher of the of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, SRC PM
Ekaterina N. Dudinskaya – MD, PhD, Leading Researcher of the same Department
Michail V. Agaltsov – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Anna S. Kruglikova – MD, Junior Researcher of the same Department
Natalya V. Brailova – MD, Junior Researcher of the same Department
Valentina S. Pykhtina – MD, Junior Researcher of the same Department
Ekaterina V. Plokhova – MD, PhD, Researcher of the same Department
Natalya V. Sharashkina – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Primary Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, SRC PM
Vladimir A. Vygodin – Senior Researcher of the Laboratory of Biostatistics, SRC PM
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Molecular Genetics, SRC PM, Director of the SRC PM

Detection of main subclinical arterial wall lesions is one of the most important aspects of effective cardiovascular disease (CVD) primary prevention. Such well-known models as Framingham risk score [1] and SCORE [2] use age, gender, blood pressure, lipids level and type 2 diabetes mellitus as traditional CVD risk factors (RF). However, these systems of risk stratification have a number of limitations. In particular, some RF demonstrated their prognostic value in trials that included mainly subjects of middle age. One can suppose that these RF will appear less significant in patients who have attained old age without a history of CVD. It is important that a connection of traditional RF with certain arterial wall parameters is underestimated in patients without clinical signs of CVD. However, these particular factors - increased arterial stiffness, increased intima-media thickness, occurrence of atherosclerotic plaques and endothelial dysfunction - are the basis for CVD clinical manifestation and progression. Evaluation of influence of different RF on certain arterial wall parameters will facilitate more fundamental understanding of processes that take place in arterial wall and mark out targets for preventive interventions.

The aim of this study was to evaluate particularities of correlations between traditional RF and certain arterial wall parameters in CVD-free patients of different age.

Сведения об авторах:

Стражеско Ирина Дмитриевна – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Дудинская Екатерина Наильевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела; руководитель лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Агальцов Михаил Викторович – к.м.н., ст.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Кругликова Анна Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Браилова Наталья Васильевна – м.н.с. того же отдела
Пыхтина Валентина Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Плохова Екатерина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела
Шарашкина Наталья Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела; с.н.с. лаборатории гериатрии РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦ ПМ

Одним из важнейших направлений эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является определение основных детерминант субклинических изменений стенки артерий. Традиционными факторами риска (ФР) ССЗ, которые используются в наиболее распространенных моделях – Фремингемской [1] и SCORE [2], являются возраст, пол, артериальное давление, уровень липидов, сахарный диабет (СД) 2 типа. Однако эти системы стратификации риска имеют ряд ограничений. Одно из них связано с тем, что прогностическая роль некоторых ФР была доказана в исследованиях, включавших в большинстве своем лиц среднего возраста. Можно предположить, что эти ФР окажутся менее значимыми у тех, кто, дожив до старшего возраста, не переносил ССЗ. Важно, что взаимосвязь традиционных ФР и отдельных параметров артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ, изучена слабо. А ведь именно эти изменения: повышение жесткости артерий, утолщение комплекса интима-медиа, появление атеросклеротических бляшек, развитие эндотелиальной дисфункции являются основой для развития клинических проявлений ССЗ и связаны с их прогнозом. Изучение вклада отдельных ФР в изменение отдельных параметров состояния артериальной стенки будет способствовать более глубокому пониманию сути происходящих в артериальной стенке процессов и определит мишени для профилактических вмешательств.

Целью представленной работы было изучение особенностей взаимосвязи традиционных ФР и отдельных параметров артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Material and methods

A total of 303 relatively healthy people (men 104, women 199, aged 25-91 years) were included in the study. Details on inclusion and exclusion criteria, description of methods of pulse wave velocity (PWV), intima-media thickness (IMT), number of atherosclerotic plaques and endothelium-dependent vasodilation (EDVD) assessment have been reported previously [3].

Serum levels of total cholesterol (TC), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) were detected by fermentative photometric method using the «Human» (Germany) kits on the «KONELAB 20i» analyzer. Hypercholesterolemia was diagnosed at TC > 5.0 mmol/l. HDL-C level < 1.2 mmol/l in women and < 1.0 mmol/l in men was considered reduced. TG level > 1.7 mmol/l was considered increased.

Fasting glucose (FG) level was assessed by the glucose oxidase test using the «SAPPHIRE-400» analyzer with the «DiaSys» diagnostic kits. Fasting hyperglycemia was diagnosed at serum glucose level ≥ 6.1 and < 7.0 mmol/l.

Glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was detected by the immunoturbometric test with the «SAPPHIRE-400» analyzer. Type 2 diabetes mellitus was diagnosed at FG level ≥ 7.0 mmol/l, ≥ 11.1 mmol/l 2 hours after intake of 75g of glucose or at HbA1c level $\geq 6.5\%$.

Obesity was recorded at BMI ≥ 30.0 kg/m², it was considered abdominal at waist circumference ≥ 80 cm in women and ≥ 94 cm in men.

Blood pressure (BP) level was measured by a calibrated device using the upper arm cuff (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). BP was measured on the right upper arm after 10-minute seated rest 3 times with 2-minute interval. The mean of three measurements was included in the analysis. Hypertension was diagnosed at BP $\geq 140/90$ mm Hg.

Patients who had smoked more than 100 cigarettes during their life and smoke every day or occasionally at the moment of the trial were regarded as smokers.

CVD in first-line relatives younger than 65 years in women and 55 years in men was regarded as family history of CVD.

Age above 45 years for men and above 55 years for women was considered as CVD risk factor [4].

Statistical analysis

The results were treated using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Mean value (M) and standard deviation (SD) were used for description of normally distributed quan-

Материал и методы

В исследование были включены 303 относительно здоровых человека (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте от 25 до 91 года. Подробно критерии включения, исключения, описание методик определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), количества атеросклеротических бляшек (АСБ), эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) представлены ранее [3].

Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «KONELAB 20i». О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) говорили при ОХС > 5,0 ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин, < 1,0 ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ > 1,7 ммоль/л.

Сывороточный уровень глюкозы натощак (ГН) определялся глюкозооксидазным методом на анализаторе «SAPPHIRE-400» с использованием диагностических наборов «DiaSys». Гипергликемия натощак (ГГН) диагностировалась, когда глюкоза плазмы была $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400. СД 2 типа диагностировался, когда глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л натощак, $\geq 11,1$ ммоль/л – через 2 часа после приема 75 г глюкозы или HbA1c $\geq 6,5\%$.

Об ожирении говорили при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 30,0$ кг/м², об абдоминальном ожирении – при значении окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

Уровень артериального давления (АД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза через 2 мин, в анализ включали среднее из 3 измерений. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь более 100 сигарет, и курит на момент исследования каждый день или иногда.

Отягощенной наследственностью считались случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте моложе 65 лет у женщин, моложе 55 лет у мужчин.

Возрастом, являющимся ФР ССЗ, считался возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин [4].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значе-

titative indices; median (Me), upper quartile (UQ) and lower quartile (LQ) were used in case of non-normal distribution. For statistical description of correlation between different parameters the Spearman's rank correlation coefficient was calculated, comparison of variables in independent groups was conducted. For the assessment of independence of relationship between RF and arterial wall parameters linear regressive models were made, at that, parameters of arterial wall were the response variables while factors which have demonstrated statistically significant correlation with studied arterial wall parameters in correlation analysis and intergroup comparison were used as explanatory variables.

Causal relationships between RF and parameters of vascular wall were evaluated by the logistic regression method. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

As age is the most important factor determining the risk for onset, course of a CVD and its prognosis, we have supposed that the presence and specifics of relationships between traditional RF and arterial wall parameters differ in younger and older ages. That is why groups of younger and older individuals were estimated separately. The younger group included men of 45 years and under and women of 55 years and under; patients older than this age were enrolled in the older group. Values of basic estimated indices for these groups are listed in Table 1.

Patients of the older group revealed higher values of systolic blood pressure (SBP), worse indices of metabolic status (waist circumference, BMI, levels of TC, LDL-C, TG, FG).

Table 2 presents correlations between arterial wall parameters and traditional RF according to Spearman's correlation analysis results.

Conspicuous is the fact that all the RF demonstrated the association with arterial wall condition in the younger age group. At the same time the majority of these factors lost such association in the older group. As one can see only SBP and FG level correlated with all parameters of arterial wall and in both age groups. However, the strength of the correlation abated in the older group even in case of its persistence.

For the assessment of independence of correlations between RF and PWV, IMT, number of atherosclerotic plaques and EDVD linear regressive models were composed. Taking into account earlier revealed distinctions between the younger and the older groups in factors connected with one or another arterial wall parameter we separated the calculation of regression models for the younger and the older group. At that, the re-

ние (M) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения – медиана (Me), верхняя и нижняя квартили распределения. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, проводилось сравнение переменных в независимых группах. Для выявления независимости взаимосвязи ФР с параметрами артериальной стенки были составлены линейные регрессионные модели, где показатели состояния сосудистой стенки выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с изучаемыми показателями состояния сосудистой стенки в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения.

Для оценки причинно-следственных связей между ФР и параметрами сосудистой стенки использовался метод логистической регрессии. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

Поскольку возраст является важнейшим фактором, определяющим риск развития, течение и прогноз ССЗ, мы предположили, что наличие и характер взаимосвязи традиционных ФР и параметров состояния артериальной стенки отличаются в младшем и старшем возрасте. Это послужило основанием для отдельного анализа группы младших и группы старших. В младшую группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, пациенты старше этого возраста составили старшую группу. Значения основных изучаемых показателей для этих групп представлены в табл. 1.

В старшей возрастной группе у пациентов средние значения систолического артериального давления (САД) были выше, хуже были показатели метаболического статуса (ОТ, ИМТ, уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ГН).

Результаты изучения связи параметров состояния артериальной стенки и традиционных ФР с помощью корреляционного анализа Спирмена представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что в младшей группе все ФР демонстрируют свою связь с состоянием сосудистой стенки. В это же время в старшей группе большинство из них эту связь утрачивают. Как мы видим, только САД и ГН связаны со всеми параметрами сосудистой стенки и в обеих возрастных группах. При этом сила взаимосвязи, даже в случае ее сохранения, в старшей группе ослабевает.

Для выявления независимости взаимосвязи ФР с СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД были составлены линейные регрессионные модели. Учитывая выявленные ранее различия между «младшей» и «старшей» группами в списке факторов, связанных с тем или иным параметром сосудистой стенки, расчет регрессионных моделей проводился отдельно для «старшей» и «младшей» групп. При этом в итоговом регрессионном уравнении были оставлены только те пере-

Table 1. Characteristics of the patients at enrollment in the study (n=303)

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование (n= 303)

Parameter Показатель	All patients Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
Age, years / Возраст, лет	51.5±13.3	40.9±8.7	61.1±8.5	<0.001
Men, % / Мужчин, %	34%	26.4	41.5	<0.001
Smoking, % / Курение, %	19.1	20.8	17.6	0.478
Hypertension, % / АГ, %	25.4	17.4	32.0	0.003
Hypercholesterolemia, % / ГХС, %	66.3	61.1	71.1	0.068
Fasting hyperglycemia, % / ГГН, %	22.4	10.4	33.3	<0.001
Type 2 diabetes, % / СД 2 типа, %	16.5	5.6	26.4	<0.001
Obesity, % / Ожирение, %	24.4	23.6	25.2	0.754
CVD family history, % / Отягощенная наследственность, %	21.0	24.3	18.0	0.182
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	125.4 ± 16.4	120.6±15.3	129.7±16.2	<0.001
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	78.2 ± 10.2	77.5 ± 10.4	78.9±10.1	0.250
Waist circumference, cm / Окружность талии, см	89.6±15.3	85.8 ± 15.3	93 ± 14.5	<0.001
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	27.4 ± 5.1	26.7 ± 5.6	27.9 ± 4.6	0.041
TC, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.7 ± 1.2	5.4 ± 1.0	5.9 ± 1.2	<0.001
LDL-C, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.9 ± 1.1	3.7 ± 0.9	4.0 ± 1.4	0.008
HDL-C, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.2 ± 1.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.208
Triglycerides, mmol/l, Me [25%;75%] Триглицериды, ммоль/л, Ме [25%;75%]	1.04 [0.76-1.51]	0.92 [0.63-1.37]	1.2 [0.86-1.67]	<0.001
Fasting glycemia, mmol/l / Гликемия натощак, ммоль/л	5.8 ± 1.4	5.3 ± 1.0	6.1 ± 1.6	<0.001
Data are shown as M±SD, unless otherwise stated				
SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; p – p-value at the older and younger groups comparison				
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное				
АГ – артериальная гипертензия; ГГН – гипергликемия натощак; ГХС – гиперхолестеринемия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; p-коэффициент значимости при сравнении младших и старших				

sulting regression equation only included variables which turned out to be statistically significant (p<0.05). Age was not included in the body of explanatory variables as it was used as a separation criterion. Results of regression analysis are shown in Table 3.

SBP and FG levels were associated with the state of arterial wall both in the younger and older groups in majority of cases. Such indices as gender, BMI and TC level played more important role in younger age. Relationships between RF and arterial wall parameters were stronger in the younger age than in the older one. It was documented not only by the correlation analysis data but also by the multivariate logistic regression analysis results. So, in the younger group fasting hyperglycemia increased the possibility of PWV > 10 m/s by 5.75 times [p=0.003; 95% confidence interval (CI) 1.19-27.81], IMT > 0.9 mm – by 6.75 times (p=0.022; 95% CI 1.32-34.56), at that in the older one fasting hyperglycemia didn't correlate with the increased risk of rigid arteries while the possibility of IMT > 0.9 mm at fasting hyperglycemia increased by

меннее, которые оказались статистически значимыми (допускалось значение p<0,05). Возраст не включался в состав объясняющих переменных, так как он служил критерием разделения на группы. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Уровень САД и ГН в большинстве случаев связаны с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе. Такие показатели как пол, ИМТ, ОХС большую роль играют в младшем возрасте. Взаимосвязь ФР и параметров артериальной стенки в младшем возрасте сильнее, чем в старшем. Об этом, помимо результатов корреляционного анализа, свидетельствуют данные многомерного логистического регрессионного анализа. Если в младшей группе ГГН повышает вероятность СРПВ > 10 м/с в 5,75 раз [p=0,003; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-27,81], ТКИМ > 0,9 мм в 6,75 раз (p=0,022; 95% ДИ 1,32-34,56), то в старшей ГГН не связана с повышенным риском наличия жестких артерий, а вероятность ТКИМ > 0,9 мм на фоне ГГН возрастает в 3,06 раза (p=0,007; 95% ДИ 1,36-6,89). САД ≥ 140 мм рт.ст. связано с повышением вероятности ТКИМ > 0,9 мм в младшей группе в 9,34 раза (p=0,029; 95%

Table 2. Correlations between arterial wall parameters and traditional cardiovascular risk factors in different age groups. Spearman's correlation coefficient values

Таблица 2. Связь параметров состояния артериальной стенки и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Pulse wave velocity СРПВ		Intima-media thickness ТКИМ	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
	Age / Возраст	r=0.48 (p<0.001)	r=0.05 (p=0.477)	r=0.52(p<0.001)
SBP / САД	r=0.25 (p=0.003)	r=0.21 (p=0.011)	r=0.38(p<0.001)	r=0.23(p=0.004)
DBP / ДАД	r=0.31(p<0.001)	r=0.07 (p=0.371)	r=0.35(p<0.001)	r=0.04 (p=0.645)
WC / ОТ	r=0.29(p<0.001)	r=0.12(p=0.131)	r=0.47(p<0.001)	r=0.02 (p=0.767)
BMI / ИМТ	r=0.36(p<0.001)	r=0.12(p=0.157)	r=0.46(p<0.001)	r=0.05(p=0.562)
TC / ОХС	r=0.30(p<0.001)	r=0.06(p=0.456)	r=0.36(p<0.001)	r=0.05(p=0.561)
LDL-C / ХС ЛПНП	r=0.25(p=0.004)	r=0.02(p=0.807)	r=0.33(p<0.001)	r=-0.02(p=0.849)
HDL-C / ХС ЛПВП	r=-0.12(p=0.157)	r=-0.05(p=0.567)	r=-0.27 (p=0.001)	r=-0.03(p=0.747)
Triglycerides / Триглицериды	r=0.43(p<0.001)	r=0.22(p=0.006)	r=0.60(p<0.001)	r=0.22(p=0.009)
FG / ГН	r=0.33(p<0.001)	r=0.23(p=0.004)	r=0.21(p=0.015)	r=0.20(p=0.015)
	Number of atherosclerotic plaques АСБ		Endothelium-dependent vasodilation ЭЗВД	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
	Age / Возраст	r=0.43 (p<0.001)	r=0.27 (p<0.001)	r=-0.19(p=0.024)
SBP / САД	r=0.25 (p=0.003)	r=0.29 (p<0.001)	r=-0.46 (p<0.001)	r=-0.28 (p<0.001)
DBP / ДАД	r=0.20 (p=0.020)	r=0.15 (p=0.074)	r=-0.45 (p<0.001)	r=-0.14 (p=0.083)
WC / ОТ	r=0.21 (p=0.016)	r=-0.02 (p=0.8)	r=-0.42(p<0.001)	r=-0.12 (p=0.148)
BMI / ИМТ	r=0.20 (p=0.019)	r=0.02 (p=0.8)	r=-0.34 (p<0.001)	r=-0.17 (p=0.046)
TC / ОХС	r=0.20 (p=0.018)	r=0.10 (p=0.240)	r=-0.22(p=0.01)	r=0.07 (p=0.423)
LDL-C / ХС ЛПНП	r=0.18 (p=0.033)	r=0.06 (p=0.437)	r=-0.26 (p=0.002)	r=0.08 (p=0.354)
HDL-C / ХС ЛПВП	r=-0.18(p=0.033)	r=-0.04(p=0.665)	r=0.39 (p<0.001)	r=0.16 (p=0.061)
Triglycerides / Триглицериды	r=0.31 (p<0.001)	r=0.12 (p=0.158)	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.19 (p=0.019)
FG / ГН	r=0.18 (p=0.038)	r=0.18 (p=0.025)	r=0.07 (p=0.44)	r=-0.17 (p=0.037)

FG – fasting glucose; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; WC - waist circumference; BMI – body mass index; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; АСБ – атеросклеротические бляшки; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ГН – глюкоза плазмы натощак; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

3.06 times (p=0.007; 95% CI 1.36-6.89). SBP \geq 140 mm Hg resulted in 9.34-fold possibility of increased IMT >0.9 mm in the younger group (p=0.029; 95% CI 1.26-69.59), while in the older one such possibility increased by 2.39 times (p=0.044; 95% CI 1.02-5.56). SBP \geq 140 mm Hg increased the possibility of EDVD <10% by 4.25 times in the younger group (p=0.016; 95% CI 1.32-13.75) and by 2.19 times in the older one (p=0.05; 95% CI 1.00-4.76).

On the basis of the received results two conclusions may be drawn: the significance of traditional RF for arterial wall lesions decreases in the older age group as

ДИ 1,26-69,59), а в старшей в 2,39 раза (p=0,044; 95% ДИ 1,02-5,56). САД \geq 140 мм рт.ст. повышает вероятность ЭЗВД<10% в младшей группе в 4,25 раз (p=0,016; 95% ДИ 1,32-13,75), в старшей в 2,19 раз (p=0,05; 95% ДИ 1,00-4,76).

На основании полученных результатов можно сделать два заключения: в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается; САД и ГН являются «универсальным» ФР, в наибольшей степени связанным с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе.

Table 3. Correlations between arterial wall parameters and traditional CVD risk factors according to the results of multivariate regression analysis

Таблица 3. Результаты многофакторного регрессионного анализа взаимосвязи параметров сосудистой стенки с традиционными факторами риска ССЗ

A. Parameters independently associated with pulse wave velocity / А. Параметры, независимо связанные с СРПВ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	8.02	3.224	0.01
FG / ГН	0.704	0.194	0.0001
Sex / Пол	-1.387	0.577	0.019
Body mass index / ИМТ	0.10	0.04	0.017
Total cholesterol / ОХС	0.508	0.228	0.03
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	8.02	3.224	0.01
FG / ГН	0.531	0.140	0.0003
SBP / САД	0.03	0.013	0.03
B. Parameters independently associated with endothelium-dependent vasodilation / Б. Параметры, независимо связанные с ЭЗВД			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	17.153	2.819	0.0001
Smoking / Курение	-1.5	0.64	0.021
SBP / САД	-0.071	0.018	0.0001
WC / ОТ	-0.054	0.019	0.005
BMI / ИМТ	-0.151	0.06	0.014
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	17.153	2.819	0.0001
SBP / САД	-0.056	0.017	0.001
FG / ГН	-0.544	0.168	0.002
C. Parameters independently associated with intima-media thickness / В. Параметры, независимо связанные с ТКИМ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	0.241	0.101	0.02
FG / ГН	0.035	0.012	0.006
SBP / САД	0.003	0.001	0.0001
BMI / ИМТ	0.007	0.001	0.0001
WC / ОТ	0.002	0.001	0.006
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	0.241	0.101	0.02
FG / ГН	0.021	0.008	0.01
SBP / САД	0.003	0.001	0.006
D. Parameters independently associated with the number of atherosclerotic plaques / Г. Параметры, независимо связанные с наличием АСБ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	-4.658	0.748	0.001
Smoking / Курение	0.389	0.157	0.015
SBP / САД	0.017	0.004	0.0001
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	-4.658	0.748	0.001
Smoking / Курение	0.846	0.332	0.012
SBP / САД	0.02	0.007	0.012

FG – fasting glucose; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; BMI – body mass index; WC – waist circumference; TC – total cholesterol
 ГН – гликемия натощак; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин;
 САД – систолическое артериальное давление

compared with the younger one; SBP and FG level are RF which correlate with arterial wall condition to the maximum extent both in the younger and older groups.

Discussion

Our work has demonstrated the decrease in significance of traditional RF of arterial wall lesions in the older age group as compared with the younger one. Similar results concerning the decrease in the correlation between traditional RF and subclinical arterial wall lesions in older age were received at the comparison of CHS and ARIC trials [5]. Lipids level and BMI significantly less correlated with CVD risk in older patients than in younger ones [6]. On these grounds the obesity and hyperlipidemia were regarded as low-priority RF in the older age group. The authors made an assumption that old people with RF but without CVD clinical manifestations are resistant to RF.

We have also demonstrated that hypertension and fasting hyperglycemia are the "universal" RF which correlate with arterial wall condition to the maximum extent both in the younger and older age groups.

Our results are totally in line with other authors' data about retained contribution of hypertension to the increased cardiovascular risk in older age. Psaty B.M. et al. showed that 5-year risk of myocardial infarction and stroke is increased by 24% and 34%, respectively, for every 21 mm Hg of SBP increase in this group of people. It is important that not only the exceeding of SBP threshold of 140 mm Hg, but also subthreshold values are associated with the increased risk [7]. Increase in cardiovascular risk due to elevation of BP level was admitted to be continuous over the whole range of its values. According to the present-day understanding hypertension is not only associated with atherosclerotic process but is also a significant variable related to arterial rigidity. At that cause-and-effect relationships have dual-sided pattern. Increased BP is a severe hemodynamic load for the vessel wall resulting in arterial lesion and remodeling. On the other side increased arterial stiffness may develop in the settings of normal BP level and may be a predictor of further hypertension development [8].

Carbohydrate metabolism disorder was also admitted to be the non-stop RF in patients of old age. Rise in FG level by 1 mmol/l was associated with 1.12-fold increased myocardial infarction risk, while the presence of type 2 diabetes mellitus increased the risk of ischemic heart disease development by 1.19 times [6]. Chronic hyperglycemia and hyperinsulinemia lead to rennin-angiotensin-aldosterone system activation and glycation endproduct deposit in arterial wall, it results in smooth muscle cells hypertrophy, fibrosis, endothelial dysfunction and further arterial wall lesion – increase of its rigidity. It is impor-

Обсуждение

В нашей работе было показано, что в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается. Аналогичные результаты об уменьшении связи между традиционными ФР и субклиническими изменениями артерий в старшем возрасте были получены при сравнении исследований CHS и ARIC [5]. Уровень липидов и ИМТ у пожилых оказался существенно меньше связан с риском ССЗ, чем у молодых [6]. На этом основании ожирение и гиперлипидемия в старшей возрастной группе были признаны малозначимыми ФР. Было высказано предположение о том, что пожилые люди с ФР, не имеющие клинических проявлений ССЗ, обладают устойчивостью к действию ФР.

Мы также продемонстрировали, что АГ и ГН являются «универсальными» ФР, в наибольшей степени связанными с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе.

Наши результаты в полной мере соответствуют данным других авторов относительно сохраняющейся роли АГ в повышении риска ССЗ в старшем возрасте. Psaty B.M. et al., показали, что 5-летний риск инфаркта миокарда и инсульта возрастает на 24% и 34%, соответственно, на каждые 21 мм рт.ст. повышения САД у этой группы людей. Важно, что не только превышение пороговых значений САД 140 мм рт.ст., но и подпороговые значения связаны с повышенным риском [7]. Было признано, что возрастание риска в связи с повышением АД является непрерывным на всем отрезке его значений. Согласно современным представлениям артериальная гипертензия связана не только с атеросклеротическим процессом, но и является важнейшей переменной, связанной с артериальной жесткостью. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер. Повышение АД служит значимой гемодинамической нагрузкой на стенку сосуда, приводя к его повреждению и ремоделированию, с другой стороны, повышение артериальной жесткости может развиваться на фоне нормальных цифр АД и быть предиктором дальнейшего развития АГ [8].

Таким же непрерывно действующим ФР у людей старшего возраста было признано нарушение углеводного обмена. Повышение ГН на 1 ммоль/л было связано с повышением риска развития инфаркта миокарда в 1,12, а наличие СД 2 типа в 1,19 раз повышало риск развития ишемической болезни сердца [6]. Хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и отложение конечных продуктов гликирования способствуют гипертрофии гладкомышечных клеток, фиброзу, эндотелиальной дисфункции и дальнейшему нарушению свойств сосудистой стенки – повышению ее жесткости. Важно, что усиление артериальной ригидности не является результатом длительно существующего СД 2 типа, а развивается в результате гормональных и метаболических изменений, имеющих место уже при начальных проявлениях инсулинорезистентности.

tant that the increased arterial rigidity is not the result of long-term type 2 diabetes, but develops due to hormonal and metabolic changes that take place already at initial manifestations of insulin resistance.

Our data partly correspond to results of the Malmö Diet and Cancer population study [9]. The authors had studied the association between PWV and traditional CVD RF adjusted for mean BP and heart rate. They revealed correlations between hyperglycemia, abdominal obesity, dyslipidemia and arterial rigidity, while correlations between PWV and smoking, glomerular filtration rate, LDL-C were absent. These results gave rise to a conclusion about the presence of different clusters of RF concerning atherosclerosis and arteriosclerosis. According to the Caerphilly Prospective Study [10] data all RF except for BP had very weak influence on arterial rigidity. The Whitehall II Cohort study had demonstrated abdominal obesity (which often adjoins inflammation) to be a reliable predictor of arterial stiffness, together with heart rate in men and adiponectin level in women [11].

So, CBP and FG level are significant determinants of arterial wall state throughout the life in all range of values.

Conclusion

People of younger age need more active CVD primary prevention strategy as arterial wall alterations correlate with traditional RF to a greater degree in younger age as compared with older one. At that it should be noted that systolic blood pressure and indices of carbohydrate metabolism are the most significant determinants of arterial wall state in both age groups. These particular indices can be considered the main targets of therapeutic intervention for prevention of both early vascular ageing and arterial wall alteration in older age.

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

References / Литература

1. D'Agostino Sr R.B.; Vasan R.S.; Pencina M.J. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-75.
2. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
3. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U. et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(2):118-28. In Russian (Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016;12(2):118-28)
4. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143.
5. Howard G.; Manolio T.A.; Burke G.L. et al. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke* 1997;28: 1693-701.

Наши данные отчасти совпадают с результатами популяционного исследования Malmö Diet and Cancer study [9]. Авторы изучали взаимосвязь между СРПВ и традиционными ФР ССЗ с поправкой на среднее АД и частоту сердечных сокращений. Результаты продемонстрировали взаимосвязь гипергликемии, абдоминального ожирения и дислипидемии с артериальной жесткостью, и не выявили взаимосвязи между СРПВ и курением, скоростью клубочковой фильтрации, ХС ЛПНП. Эти результаты послужили основанием для выводов о существовании разных кластеров ФР в отношении атеросклероза и артериосклероза. В Caerphilly Prospective Study [10] все ФР, за исключением АД, оказали лишь очень слабое влияние на артериальную жесткость. В Whitehall II Cohort study центральное ожирение (часто соседствующее с воспалением) было надежным предиктором жесткости аорты, наряду с частотой сердечных сокращений у мужчин и уровнем адипонектина у женщин [11].

Таким образом, САД и ГН являются важными детерминантами состояния артериальной стенки во всем диапазоне значений на протяжении всей жизни.

Заключение

Учитывая тот факт, что именно в младшем возрасте по сравнению со старшим изменения артериальной стенки в большей степени связаны с традиционными ФР, можно заключить, что люди младшего возраста нуждаются в более активной стратегии первичной профилактики ССЗ. При этом следует помнить, что наиболее значимыми детерминантами состояния артериальной стенки в обеих возрастных группах можно считать систолическое артериальное давление и показатели углеводного обмена. Именно эти показатели можно считать основными мишенями терапевтического воздействия для профилактики, как раннего сосудистого старения, так и изменений артериальной стенки в старшем возрасте.

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

6. Psaty B.M.; Furberg C.D.; Kuller L.H. et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1339-47.
7. Psaty B.M.; Furberg C.D.; Kuller L.H. et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2001;161:1183-92.
8. Nilsson P.M.; Boutouyrie P.; Cunha P. et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2013; 8: 1517-26.
9. Gottsäter M.; Östling G.; Persson M. et al. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. *J Hypertens* 2015; 33(5):957-65.
10. McEniery C.M., Spratt M., Munnelly M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56 (1):36-43.
11. Brunner E.J., Shipley M.J., Ahmadi-Abhari S. et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension* 2015;66(2):294-300.