

УДК 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60

З. Л. МАЛАХОВА, А. В. СИМАНЕНКОВА,
В. Ф. МИТРЕЙКИН, В. И. АМОСОВ, Т. Д. ВЛАСОВ

Сравнительная оценка инструментальных методик исследования состояния эндотелия при сахарном диабете II типа

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: zinaida.malahova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.09.20; принята к печати 30.10.20

Резюме

Введение. Методика оценки потокозависимой вазодилатации и вазодилатации, индуцированной локальным ионофорезом ацетилхолина, используется широко, но в повседневную клиническую практику до сих пор не внедрена. *Цель* – сравнение двух ультразвуковых методик оценки функции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом (СД). *Материалы и методы.* Сравнивали эффективность пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии на ультразвуковом аппарате Vivid7pro фирмы GeneralElectric с датчиком 7,5 МГц и оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию и эффективность ионофореза ацетилхолина (АХ) в микроциркуляторном русле предплечья с использованием ультразвукового прибора «Минимакс-Допплер-К» с датчиком 25 МГц. После ионофореза АХ измерялась линейная скорость кровотока (%) по сравнению с исходной скоростью. Потокозависимую вазодилатацию выражают в процентах прироста диаметра артерии в ответ на проведенную пробу. *Результаты.* Процент прироста скорости кровотока в группе СД был меньше такового в группе контроля на протяжении 2–6 мин после пробы и варьировал от 105,35 до 119,11 % в группе СД и от 130,0 до 270,0 % у здоровых лиц ($p < 0,05$ на 2–6-й минуте). Сразу после окклюзии артерии на пробе с реактивной гиперемией, а также через 20, 40 и 180 с, пациенты с СД имели более низкий процент прироста диаметра сосуда, по сравнению со здоровыми. При проведении пробы Целермаера у 7 (43,75 %) пациентов в ряде измерений наблюдался прирост диаметра сосуда больше 10 %, характерный для здоровых лиц. *Заключение.* Плохую воспроизводимость реактивной гиперемии плечевой артерии мы связали с трудностью интерпретации результатов, что, вероятно, связано с разрешающей способностью режима реального времени ультразвукового метода, а методика доплерографической оценки линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле оказалась менее операторозависимой и более воспроизводимой.

Ключевые слова: эндотелий, потокозависимая вазодилатация, ацетилхолинзависимая вазодилатация

Для цитирования: Малахова З. Л., Симаненкова А. В., Митрейкин В. Ф., Амосов В. И., Власов Т. Д. Сравнительная оценка инструментальных методик исследования состояния эндотелия при сахарном диабете 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):53–60. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60.

UDC 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60

Z. L. MALAKHOVA, A. V. SIMANENKOVA,
V. F. MITREIKIN, V. I. AMOSOV¹, T. D. VLASOV

Comparative evaluation of instrumental methods for studying the state of endothelium in type II diabetes mellitus

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zinaida.malahova@gmail.com

Received 11.09.20; accepted 30.10.20

Summary

Introduction. The method for assessing the flow-dependent vasodilation (FDV) and vasodilation induced by local iontophoresis of acetylcholine (ACh) is widely used, but has not yet been introduced into everyday clinical practice. *Aim.* Comparison of 2 ultrasound methods for assessing endothelial function in patients with diabetes mellitus (DM). *Materials and methods.* Effectiveness of reactive hyperemia tests of the brachial artery was compared using Vivid7pro ultrasound device, GE, with transducer 7.5 MHz. and the endothelium-dependent vasodilation and ACh iontophoresis in the microvasculature of the forearm were evaluated using a Minimax-Doppler-K ultrasound device with a 25 MHz transducer. After iontophoresis ACh, the linear blood flow velocity (%) was measured in comparison with the initial velocity. FDV is expressed as a % increase in arterial

diameter in response to the test performed. *Results.* % of increase in blood flow velocity in the DM group was less than that in the control group for 2–6 minutes after the test and varied from 105.35 to 119.11 % in the DM group and from 130.0 to 270.0 % in healthy control subjects ($p < 0.05$ for 2–6 min). After occlusion of the artery in reactive hyperemia test, as well as after 20, 40, and 180 sec, patients with DM had a lower % of increase in the diameter of the vessel, compared with healthy control subjects. When performing Celermær test in 7 patients (43.75 %), in a number of measurements, an increase in the diameter of the vessel of more than 10 % was observed (which is characteristic of healthy control subjects). *Conclusion.* We associated the poor reproducibility of reactive hyperemia of the brachial artery with the difficulty in interpreting the results, which is probably due to the real-time resolution of the ultrasound method, and the Doppler method for assessing the linear blood flow velocity in the microvasculature turned to be less operator-dependent and more reproducible.

Keywords: *endothelium, flow-dependent vasodilation, acetylcholine-dependent vasodilation*

For citation: Malakhova Z. L., Simanenkova A. V., Mitreikin V. F., Amosov V. I., Vlasov T. D. Comparative evaluation of instrumental methods for studying the state of endothelium in type II diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):53–60. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60.

Введение

Целесообразность исследования состояния сосудов весьма актуальна, так как, по оценке Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают около 17 млн человек по всему миру, что составляет треть всех смертей. В России структура смертности кардинально не отличается от таковой в мире. В число этих заболеваний входит цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др. Пациенты, имеющие высокий риск таких заболеваний, нуждаются в ранней диагностике [1, 2]. Одним из начальных механизмов развития любой сосудистой патологии является формирование дисфункции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция – одна из актуальнейших проблем современной медицины и является предиктором сердечно-сосудистых событий. Распространенность клинически выраженной эндотелиальной дисфункции довольно высока. В настоящее время для оценки функции эндотелия у пациентов используют как лабораторные, так и инструментальные методы исследования [3, 4].

До сих пор оценка эндотелиальной дисфункции не включена в стандарты обследования пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствуют рекомендации по выбору метода ее оценки. Тем не менее предложено много методов диагностики функции эндотелия. К таким методам относят функциональные, биохимические и цитологические методы диагностики. Методика оценки вазодилатации после внутриартериального введения ацетилхолина является адекватным методом исследования функциональной активности эндотелия у больных с заболеваниями, сопровождающимися дисфункцией эндотелия [5]. Основным недостатком этой пробы является ее инвазивность, в связи с чем предпочтительным методом является ионофорез вазоактивных веществ. Ионофорез, применяемый в таком режиме, не оказывает системного действия, что подтверждается отсутствием колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений. Эта методика хорошо себя зарекомендовала, она хорошо воспроизводима, и механизм ее известен [6]. Поэтому среди неинвазивных методов оценки вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции наиболее распространенными являются проба с реактивной гиперемией, или потокозависимая вазодилатация (ПЗВД) [5], и проба с вазодилатацией,

индуцированной локальным ионофорезом агониста мускариновых рецепторов ацетилхолином – ацетилхолиновая вазодилатация (АХВД)). Методика определения прироста диаметра плечевой артерии при ультразвуковом исследовании в ответ на окклюзионную (манжеточную) пробу среди неинвазивных методик давно считается классической. Впервые она была предложена Д. С. Целермаером в 1992 г. [5]. Это расширило возможности ранней диагностики доклинических стадий сосудистого поражения.

Важный вопрос при выполнении манжеточной пробы – получение воспроизводимых результатов. Необходима возможность сравнения полученных данных у разных исследователей. Сложность заключается не только в зависимости метода ультразвуковой диагностики от оператора, но также и в различной разрешающей способности разных ультразвуковых приборов, а также самой методики выполнения этой пробы [7]. Кроме того, при проведении ПЗВД у части пациентов наблюдаются вазоконстрикторные реакции, генез которых требует уточнения. По некоторым данным [8, 9], число пациентов с парадоксальной вазоконстрикцией доходит до 20,6–44 %. Вместе с тем в литературе в последние годы мы видим большое число публикаций и рекомендаций с применением этой пробы. ПЗВД в настоящее время широко применяется для диагностики дисфункции эндотелия.

Основанием для выполнения нашей работы послужил тот факт, что в научных исследованиях эти методики используются часто, однако в широкую клиническую практику до сих пор не внедрены. В 2010 г. две авторитетные организации «American College of Cardiology Foundation и American Heart Association» не рекомендовали потокозависимую вазодилатацию для оценки риска ишемической болезни сердца (ИБС) у бессимптомных пациентов [10].

Цель – оценить состояние эндотелия с помощью двух различных ультразвуковых методик и сравнить их точность при оценке дисфункции эндотелия у пациентов СД2.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 75 лет. У всех участников было получено письменное информированное согласие. В группу «СД» ($n=17$) были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа, имеющие неудовлетворительный контроль гликемии ($HbA1C$ от 7,5 до 9,0 %) на монотерапии Метформином.

Сахарный диабет является типичным заболеванием, при котором нарушается функция эндотелия. Именно поэтому для наших исследований эндотелиальной дисфункции мы взяли пациентов с этим заболеванием [11]. Все больные получали фиксированную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 месяцев до исследования. Спектр антигипертензивных препаратов был ограничен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Гиполипидемическая терапия была представлена группой статинов. Такое ограничение сопутствующей терапии было обусловлено стремлением максимально лимитировать возможные лекарственные влияния на функцию эндотелия. В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме ожирения, гипертонической болезни и дислипидемии. Группу «Контроль» (n=15) составили здоровые люди, не имевшие сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии или каких-либо других клинически значимых патологий. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Многочисленные факторы влияют на сосудистую реактивность, включая такие параметры, как температура, прием лекарственных препаратов и симпатические стимулы [12, 13]. Перед исследованием испытуемым было рекомендовано воздержаться от факторов, которые могут повлиять на сосудистый тонус: приема алкоголя, тонизирующих напитков, курения и др. Пациентов обследовали натощак (примерно 8–10 ч голода перед исследованием). Обследование проходило в тихом помещении, с комнатной температурой. Перед исследованием пациенты находились в состоянии покоя 10–15 мин. Исследования выполнялись при положении пациентов лежа на спине. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Методика АХЗВ. Определение эндотелийзависимой вазодилатации осуществлялось при помощи доплерографической оценки линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья в одной и той же области с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К», модель НБ (Россия), датчика с частотой излучения 25 МГц, позволяющего измерять кровотоки в ткани до глубины 0,5 см. Перед проведением процедуры пациенты в течение 30 мин находились в помещении с температурой воздуха 24–25 °С в состоянии покоя. Производилось исследование исходной скорости кровотока, затем выполнялся ионофорез 0,3 %-го раствора АХ с помощью прибора «ПоТок» («Каскад-ФТО», Россия). Сила тока составляла 0,9 мА, время экспозиции – 1 мин. После выполнения ионофореза АХ в течение 8 мин ежеминутно измерялась линейная скорость кровотока, которая определялась в процентах, по сравнению с исходной скоростью.

Методика ПЗВД. Исследование выполнялось натощак, после 12-часового голода, в помещении с комнатной температурой, после 10-минутного от-

дыха. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid7pro фирмы GE (США), в режиме реального времени (В-режиме) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Для блокировки кровотока использовали манжету сфигмоманометра. Артериальную окклюзию воспроизводили давлением в манжете 250 мм рт. ст. Последующая декомпрессия индуцировала кратковременное увеличение потока крови через плечевую артерию (реактивная гиперемия). Важно отметить, что абсолютных противопоказаний к наложению манжеты сфигмоманометра нет. Базовый диаметр плечевой артерии регистрировался в состоянии покоя в течение 3–5 мин, при этом выполняли серию измерений для получения усредненного значения диаметра. Длительность периода окклюзии составляла 3 мин. Непосредственно после прекращения окклюзии и декомпрессии манжеты сфигмоманометра, а также через 20, 40, 60, 120 и 180 с оценивали прирост диаметра сосуда, в процентах, по сравнению с исходным диаметром.

Для количественной оценки величины потокзависимой дилатации после декомпрессии проводят измерения по формуле:

Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали в процентах прироста диаметра артерии в ответ на проведенную пробу (реактивную гиперемию):

$$\text{ПЗВД}(\%) = \frac{\text{Пиковый диаметр} - \text{Базовый диаметр}}{\text{Базовый диаметр}} \cdot 100\%,$$

где ПЗВД – потокзависимая вазодилатация; пиковый диаметр – максимальная величина диаметра ПА, измеряемого во время постокклюзионной гиперемии; базовый диаметр – среднее значение диаметра ПА, измеряемого до окклюзии в состоянии покоя.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета «IBM SPSS Statistica-22» (IBM, США) и «Statistica-10» (Statsoft, США) с использованием непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения P меньше 0,05 рассматривали как значимые.

Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении пробы Целермаера с наложением манжеты на плечо было выявлено, что у людей, страдающих сахарным диабетом II типа, наблюдается достоверно меньший прирост диаметра плечевой артерии, по сравнению с исходным, чем у здоровых лиц. Были выявлены достоверные различия между группами «СД» и «Контроль» в проценте прироста диаметра плечевой артерии после окклюзии непосредственно после прекращения последней (точка 0 с), а также через 20, 40 и 180 с после окклюзии (рис. 1).

Нет единого мнения о том, какая техника обеспечивает более точную информацию – наложение манжеты сфигмоманометра на плечо или на предплечье. Так, большинство зарубежных исследователей предпочитают наложение манжеты на предплечье (Emily C-S Murphy 2007, Jeremy Bellien 2010, Pyke K. E. 2010, Lila Mayahi 2010, Tinoy J Kizhakekuttu 2010),

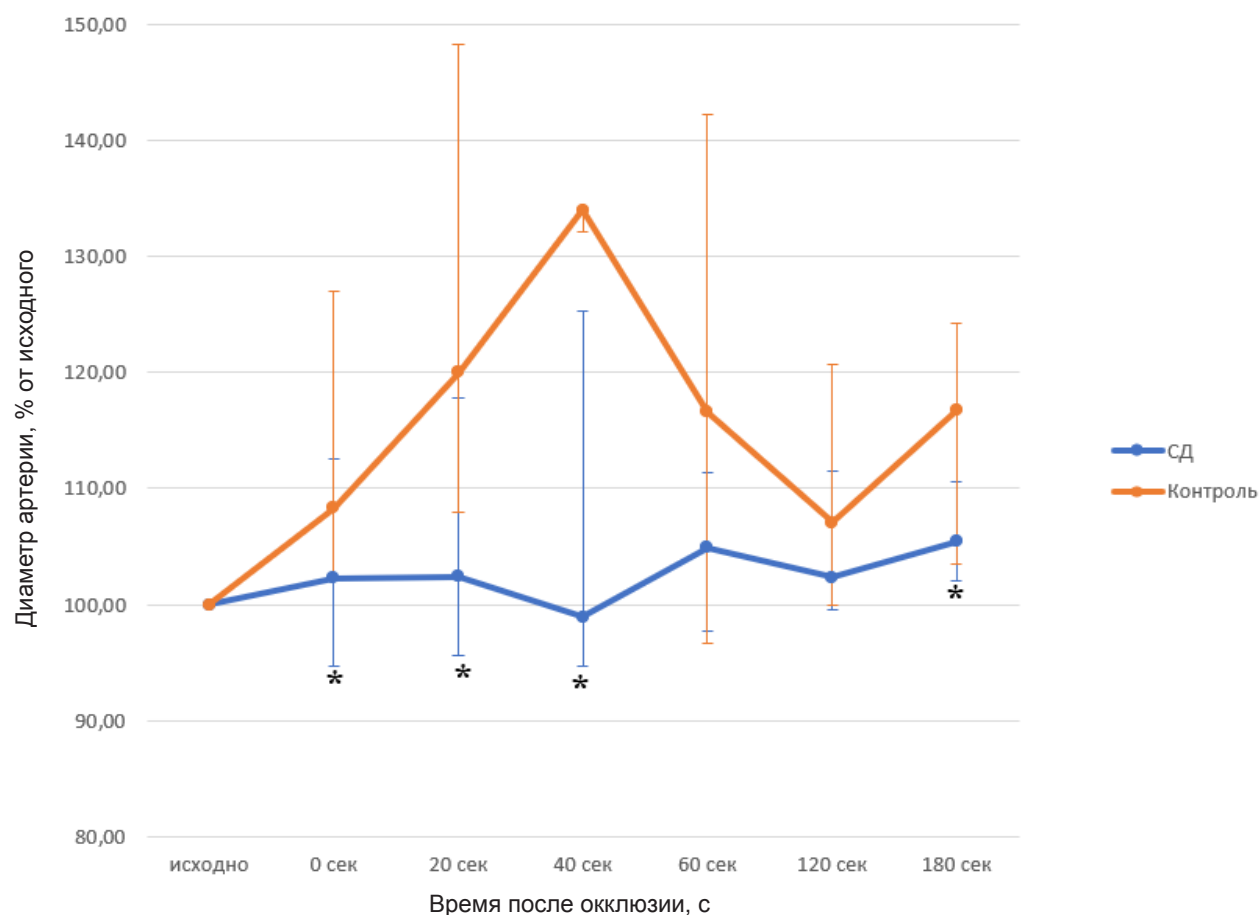


Рис. 1. Изменение диаметра артерии при наложении манжеты на плечо: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»
 Fig. 1. Changing the diameter of the artery when the cuff is applied to the shoulder: * – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

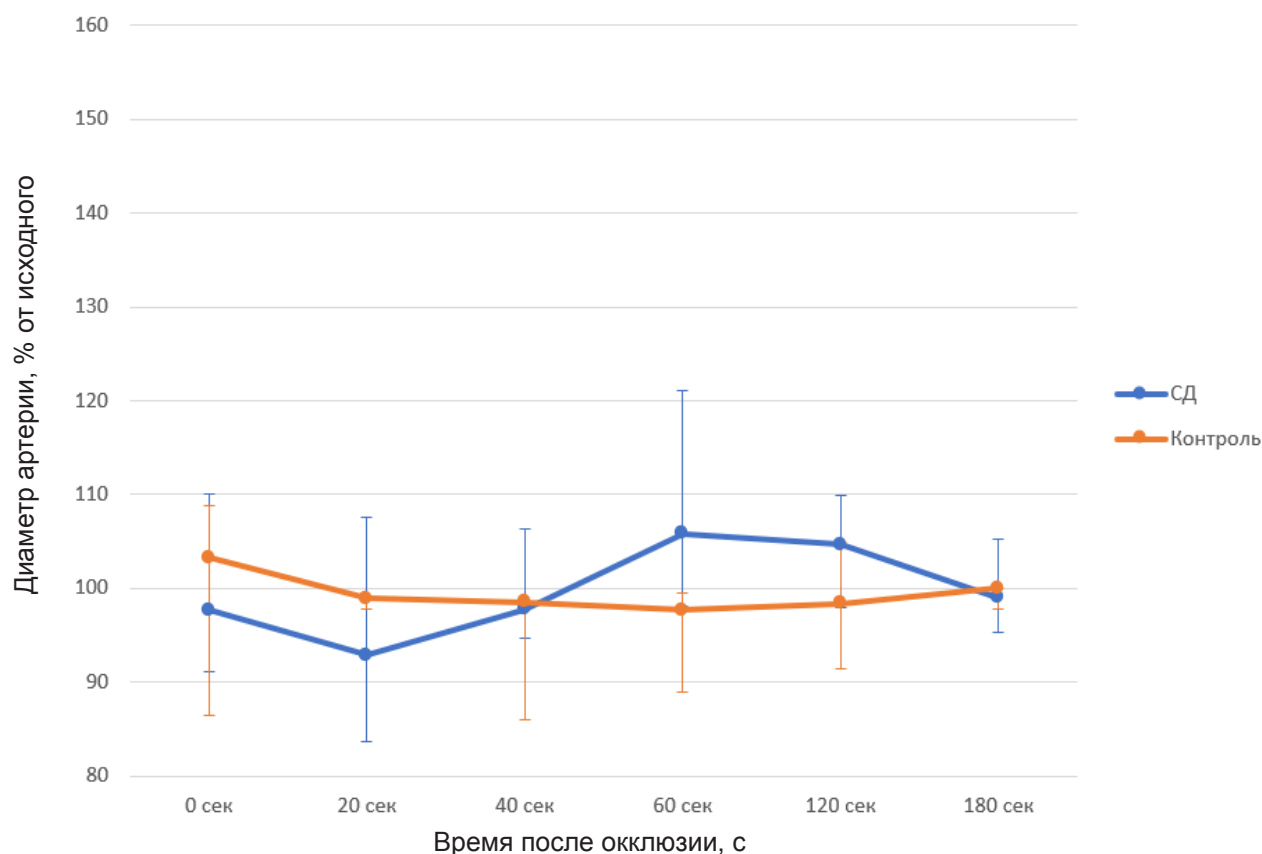


Рис. 2. Изменение диаметра артерии при наложении манжеты на предплечье: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»
 Fig. 2. Change in the diameter of the artery when the cuff is applied to the forearm: * – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

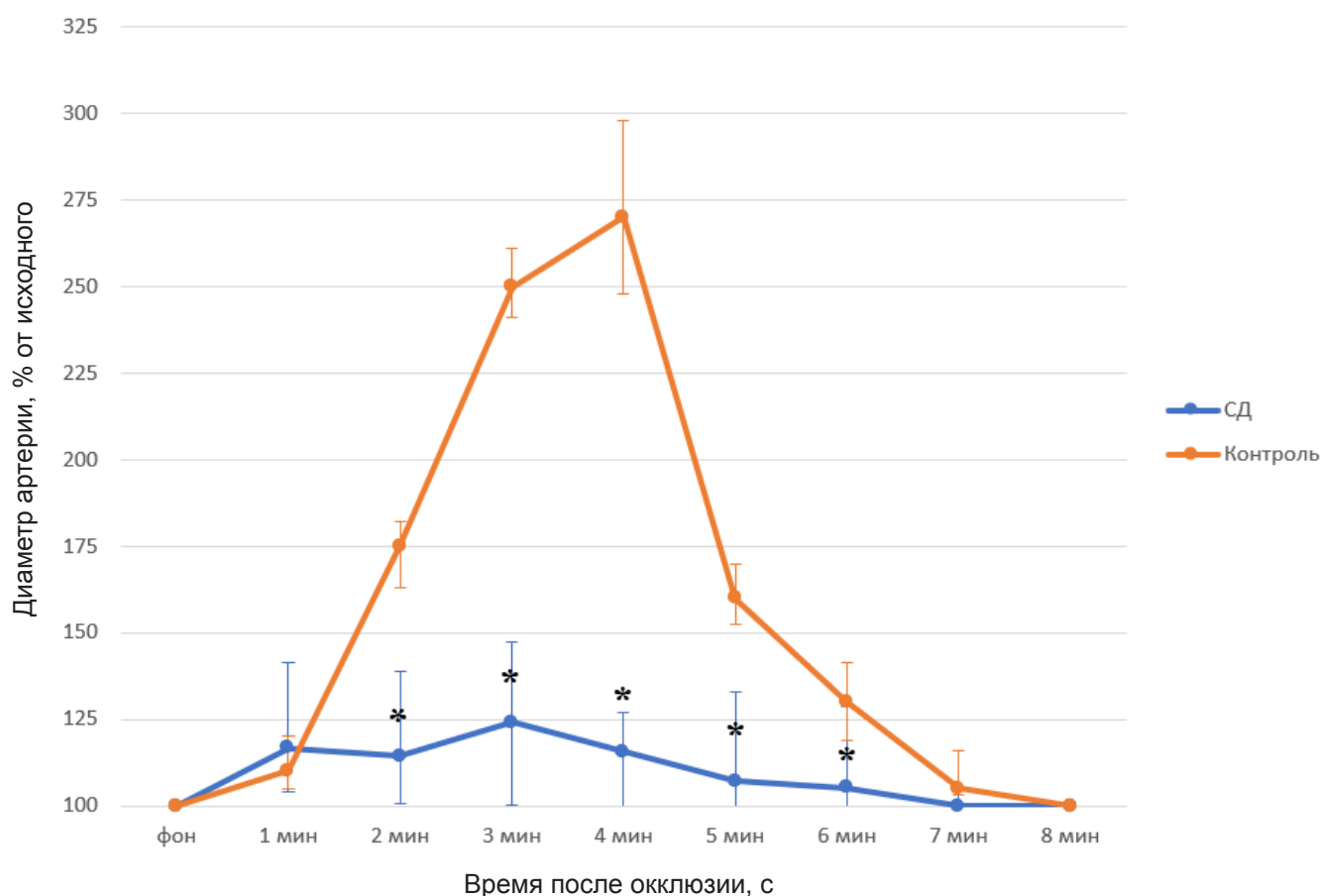


Рис. 3. Изменение линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья после ионофореза ацетилхолина:
* – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 3. Change in the linear velocity of blood flow in the microvasculature of the forearm after iontophoresis of acetylcholine:
* – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

тогда как российские исследователи А. Д. Некрутенко, Н. П. Петросян, А. В. Дупляков предпочитают наложение манжеты на плечо. Тем не менее, по литературным данным [12], когда манжета находится на плече, обычно наблюдается больший процент изменения диаметра сосуда по сравнению с выполнением исследования на предплечье. Мы провели сравнение наложения манжеты на плечо и на предплечье. Преимуществ в измерении процента прироста диаметра артерии при наложении манжеты на предплечье, по сравнению с наложением ее на плечо, выявлено не было. Так, мы не обнаружили более низкой степени прироста диаметра артерии в группе «СД», по сравнению с группой «Контроль», при наложении манжеты сфигмоманометра на предплечье (рис. 2). Кроме того, при данном варианте проведения пробы Целермаера в обеих группах в ряде случаев мы наблюдали парадоксальную вазоконстрикцию.

При определении выраженности эндотелиальной дисфункции с помощью доплерографической оценки ацетилхолин-индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, амплитуда реакции на ацетилхолин была достоверно снижена. Достоверные различия в степени прироста линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья между группами «СД» и «Контроль» наблюдались со 2-й по 6-ю минуту после ионофореза ацетилхолина (рис. 3).

Необходимо отметить, что при проведении пробы ПЗВД у 47 % обследованных пациентов не отмечалась эндотелиальная дисфункция и реакция плечевой артерии была в пределах цифр, характерных для группы контроля. В то же время АхВД у всех пациентов с сахарным диабетом II типа (100 %) со 2-й по 6-ю минуту степень прироста скорости кровотока была достоверно меньше таковой, характерной для здоровых лиц, и амплитуда кривой ответа на ацетилхолин не достигала показателей, которые наблюдались у людей группы «Контроль».

Среди многочисленных методов оценки функции эндотелия особые надежды возлагаются на ультразвуковые исследования. Это неудивительно, ведь ультразвуковые методики позволяют быстро и неинвазивно исследовать в режиме реального времени любые сосуды. Практически все стационары оснащены ультразвуковыми системами высокого и экспертного класса. Кроме того, в последние десятилетия рутинные ультразвуковые исследования стали обязательными для пациентов любого клинического профиля. Таким образом, ПЗВД могла бы стать удобным инструментом в арсенале врача для оценки функции эндотелия. Методика ПЗВД более трех десятилетий используется в клинических исследованиях [14]. Предложенный Давидом Целермаером инструмент оценки дисфункции эндотелия широко применяется до сих пор [15–23]. Однако, по

Случаи выявления нормального прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы ПЗВД

Cases of detecting a normal increase in the diameter of the brachial artery during the FMD testing

Показатель	0 с	20 с	40 с	60 с	120 с	180 с
Число пациентов с нормальным приростом диаметра артерии	4	9	6	6	7	8
Пациенты с нормальным приростом диаметра артерии, %	23,5	52,9	35,3	35,3	41,2	47,1

нашим данным, при сравнении этих двух методик АХВД оказывается, бесспорно, точнее. Подобные выводы встречаются и в опубликованных литературных данных. Так, в исследованиях de Roos et al. [24] вариабельность потокозависимой вазодилатации достигала в среднем 50 %. Авторы предполагали, что для уменьшения вариабельности нужно выполнять повторные измерения и повторные исследования. В своих исследованиях D. Craiem et al. [25] также, ввиду погрешностей, рекомендуют повторные исследования и компьютеризированный анализ. В опубликованных исследованиях R. Brook et al. [26] авторы также показывали сильную вариабельность полученных результатов даже в здоровой популяции. K. L. Hardie et al. [27] также в своих исследованиях показали незначительный прирост даже у здоровых лиц – всего 3 %, что сопоставимо с погрешностью метода. M. L. Bots et al. [28] провели сравнение опубликованных отчетов и выяснили, что у пациентов с ИБС потокозависимая вазодилатация варьировала от 1,3 до 14 %, а у пациентов с сахарным диабетом – от 0,75 до 12 %. Кроме того, они выяснили, что при наложении манжеты сфигмоманометра на предплечье прирост диаметра артерии меньше, чем на плече, что согласуется с нашими результатами.

Нормальный диаметр плечевой артерии составляет $3,3 \pm 0,8$ мм (минимальный размер – 2,3 мм и максимальный – до 5,5 мм) [29]. В руководствах по ультразвуковой диагностике рекомендуют с осторожностью относиться к использованию различных алгоритмов интерпретации ультразвуковых исследований, где разница в 0,1 мм может существенно влиять на результаты. Некоторые авторы [30] считают, что реальная ошибка при измерении структур не может быть меньше чем 0,2–0,5 мм. Исследование плечевой артерии может сопровождаться дополнительными трудностями. Необходимо отметить, что в 19 % случаев встречается раннее деление плечевой артерии, высокое отхождение плечевой артерии и добавочная плечевая артерия. Могут быть трудности измерения ввиду снижения эластичности сосудистой стенки, кальциноза артерии [31].

Немаловажен тот факт, что диаметр артерии менее 2,5 мм трудно измерять, что ограничивает применение данного метода. Помимо плечевой артерии, потокозависимая вазодилатация может быть также изучена на лучевой, подмышечной и поверхностной бедренной артериях. Авторы методики во главе с Давидом Целермаером провели исследование потокозависимой вазодилатации и на бедренной артерии. Однако, по их результатам, для артерий более 6 мм дилатация, вызванная напряжением сдвига, невелика даже у здоровых людей. Поэтому авторы методики не рекомендовали выполнение потокозависимой вазодилатации на бедренных артериях. В систематическом

обзоре и метаанализе Yasushi Matsuzawa et al. [32], проанализировано 35 исследований с использованием ПЗВД, выполненных в период с 2000 по 2014 г., всего 17 280 испытуемых. Авторы отмечают, что результаты ПЗВД различаются в разных учреждениях. Частично это объясняют операторозависимостью, техническими факторами и методическими особенностями измерения ПЗВД.

Для повышения точности измерения некоторые авторы [33, 12] рекомендуют использовать программное обеспечение ультразвуковых приборов для автоматического анализа контуров сосуда. К ним относят известные технологии edge-detection, wall tracking, brachial analyzer, AMS (artery measurement system). Такой автоматический анализ, безусловно, менее операторозависимый, чем мануальная оценка, и, вероятно, увеличивает точность ПЗВД. Однако, рассуждая о внедрении этой пробы в широкую клиническую практику, важно заметить, что в нашей стране и за рубежом очень немногие ультразвуковые приборы, даже экспертного класса, оснащены этим программным обеспечением вследствие дороговизны и узкого применения этой технологии. Компания *Unex Corp.* (Япония) разработала полуавтоматическое решение для выполнения ПЗВД. Однако в 2020 г. в опубликованном J. Laurence et al. исследовании [14] была отмечена плохая воспроизводимость методики. Тем не менее авторы подчеркнули, что сама идея является шагом в правильном направлении. Разработаны специальные стереотаксические устройства для удержания датчика в процессе выполнения пробы, которые, тем не менее, используются лишь немногими зарубежными исследователями [12] и в нашей стране не сертифицированы.

Таким образом, применение двух различных методик оценки дисфункции эндотелия у одной когорты обследуемых лиц позволило выявить, что АХВД позволяет более достоверно судить о наличии патологических изменений эндотелия, исключая возможность ложноотрицательного результата. В этой связи указанный метод инструментального обследования обладает преимуществом по сравнению с потокозависимой вазодилатацией плечевой артерии.

Заключение

Метод оценки состояния эндотелия микрососудов кожи с помощью ионофореза ацетилхолина является более точным и воспроизводимым, чем метод оценки потокозависимой вазодилатации плечевой артерии. В этой связи данный простой и неинвазивный метод инструментального обследования может быть рекомендован к применению для своевременной диагностики изменений в сосудистом русле, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1005–1013. Doi: 10.1007/s00424-010-0822-4.
2. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1015–1023. Doi: 10.1007/s00424-009-0783-7.
3. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(2):76–84. (In Russ.)] Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
4. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British journal of pharmacology.* 2017;174(12):1591–1619. Doi: 10.1111/bph.13517.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7; 340(8828):1111–1115. Doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
6. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Butomo MI, Shlyakhto EV, Vlasov TD. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2018;17(3):120–128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.
7. Осипов Л. В. Физика и техника ультразвуковых систем // *Мед. визуализация.* – 1997. – № 1. – С. 6–14. [Osipov LV. Physics and technology of ultrasound systems. *Medical visualization.* 1997;1:6–14. (In Russ.)].
8. Корякин А. М., Ещова Л. А., Дементьева Л. А. и др. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом // *Сиб. мед. журн. (Томск).* – 2011. – Т. 26, № 2–1. – С. 66–70. [Koryakin AM, Eshchyova LA, Dementyeva LA, Ekimovskikh AV, Kovalenko VM. The features of endothelial dysfunction in chronic alcoholism. *2011;26(2–1):66–70. (In Russ.)].*
9. Лаевская М. Ю., Вахрамеева Н. В., Жлоба А. А. и др. Показатели функционального состояния эндотелия, липидного спектра и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом тип 2. Эффекты atorvastatina // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 21–26. [Laevskaya MJ, Vakhrameeva NV, Zhloba AA, Berkovich OA, Panov AV. Indicators of the functional state of the endothelium, lipid spectrum and lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Effects of atorvastatin. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2004;3(3):21–26. (In Russ.)].
10. Atkinson G, Batterham AM. The clinical relevance of the percentage flow-mediated dilation index. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):4. Doi: 10.1007/s11906-014-0514-0.
11. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovascular diabetology.* 2017;16(1):11. Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.
12. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris R. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J. Vis. Exp.* 2016;110:e54011. Doi: 10.3791/54011.
13. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(2):257–265. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
14. Dobbie LJ, Mackin ST, Hogarth K, Lonergan F, Kanenkeril D, Brooksbank K, Delles C. Validation of semi-automated flow-mediated dilation measurement in healthy volunteers. *Blood Press Monit.* 2020 Aug;25(4):216–223. Doi: 10.1097/MBP.0000000000000448.
15. Frech TM, Murtaugh MA. Non-invasive digital thermal monitoring and flow-mediated dilation in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jul-Aug;37 Suppl 119(4):97–101.
16. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Han Y, Aibara Y, Mohamad Yusoff F, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e013915. Doi: 10.1161/JAHA.119.013915.
17. Suzuki K, Washio T, Tsukamoto S, Kato K, Iwamoto E, Ogoh S. Habitual cigarette smoking attenuates shear-mediated dilation in the brachial artery but not in the carotid artery in young adults. *Physiol Rep.* 2020 Feb;8(3):e14369. Doi: 10.14814/phy2.14369.
18. Amorim S, Degens H, Passos Gaspar A, De Matos LDNJ. The Effects of Resistance Exercise With Blood Flow Restriction on Flow-Mediated Dilation and Arterial Stiffness in Elderly People With Low Gait Speed: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2019 Nov 1; 8(11):e14691. Doi: 10.2196/14691.
19. Khorvash F, Shahnazi H, Saadatnia M, Esteki-Ghashghaei F. Implementation of home-based health promotion program to improve flow-mediated dilation among patients with subacute stroke. *J Educ Health Promot.* 2020 Feb 28;9:41. Doi: 10.4103/jehp.jehp_583_19.
20. Liu J, Xing X, Wu X, Li X, Yao S, Ren Z, Zeng H, Wu S. Reduced Circulating Endothelial Progenitor Cells and Down-regulated GTPCH1 Pathway Related to Endothelial Dysfunction in Premenopausal Women with Isolated Impaired Glucose Tolerance. *Cardiol Res Pract.* 2020 Jan 25;2020:1278465. Doi: 10.1155/2020/1278465.
21. Currie KD, McKelvie RS, Macdonald MJ. Brachial artery endothelial responses during early recovery from an exercise bout in patients with coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:591918. Doi: 10.1155/2014/591918.
22. Wolters TLC, van der Heijden CDCC, van Leeuwen N, Hijmans-Kersten BTP, Netea MG, Smit JWA, Thijssen DHJ, Hermus ARMM, Riksen NP, Netea-Maier RT. Persistent inflammation and endothelial dysfunction in patients with treated acromegaly. *Endocr Connect.* 2019 Dec;8(12):1553–1567. Doi: 10.1530/EC-19-0430.
23. Gundersen KM, Nyborg C, Heiberg Sundby Ø, Hisdal J. The effects of sympathetic activity induced by ice water

on blood flow and brachial artery flow-mediated dilatation response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2019 Sep 13; 14(9):e0219814. Doi: 10.1371/journal.pone.0219814.

24. De Roos, Nicole M et al. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003;29(3):401–406.

25. Craiem D, Chironi G, Garipey J, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. New monitoring software for larger clinical application of brachial artery flow-mediated vasodilatation measurements. *J Hypertens*. 2007;25(1):133–140. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3280109287.

26. Brook R, Grau M, Kehrer C, Dellegrottaglie S, Khan B, Rajagopalan S. Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1345–1348. Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.086.

27. Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberberg JS, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Aust N Z J Med*. 1997;27(6):649–652. Doi: 10.1111/j.1445-5994.1997.tb00992.x.

28. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26(4):363–368. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi017.

29. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 1999. – 279 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasound Angiology*. Moscow, *Realnoe Vremya*, 1999: 279. (In Russ.)].

30. Блинов А. Ю., Конов В. А. Реальные пределы точности измерений различных структур при использовании современных ультразвуковых диагностических приборов // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Vol. 1, № 1. – С. 56–62. [Blinov AY, Konov VA. Real limits of measurement accuracy of various structures using modern ultrasonic diagnostic devices. *Man. Sport. Medicine*. 2016;1(1):56–62. (In Russ.)].

31. Цвибель В, Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов / пер. с англ.; под общ. ред. В. В. Мутькова. – 5-е изд. – ВИДАР, 2008. – 608 с. [Tsvibel V, Pellerito J. *Ultrasound examination of blood vessels*. Transl. from English, under total. ed. Mitkov VV. Moscow, VIDAR, 2008:608. (In Russ.)].

32. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 13;4(11):e002270. Doi: 10.1161/JAHA.115.002270.

33. Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, Sierevogel M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilatation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):369–373. Doi: 10.1016/s0021-9150(00)00748-6.

Информация об авторах

Малахова Зинаида Леонидовна – врач ультразвуковой диагностики отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com.

Симаненкова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Митрейкин Владимир Филиппович – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mvphch2742@mail.ru.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Authors information

Malakhova Zinaida L. – MD, Department of Ultrasound Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com.

Simanenkova Anna V. – MD, PhD, assistant of faculty therapy department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: annasimanenkova@mail.ru.

Mitreikin Vladimir F. – MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mvphch2742@mail.ru.

Amosov Viktor I. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Vlasov Timur D. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.