



Левкович Т.В.¹ ✉, Пронько Т.П.¹, Мелешко А.В.², Копыцкий А.В.¹, Бабенко А.С.³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² 1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Гродно, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у мужчин с артериальной гипертензией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Левкович Т.В.; выполнение ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий – Мелешко А.В.; обработка материала – Копыцкий А.В.; выполнение генотипирования – Бабенко А.С.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта M23-078.

Благодарности: авторы статьи выражают благодарность начальнику научно-производственного участка отдела доклинических и экспериментальных исследований Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси Ольге Владимировне Горчаковой за оказанную помощь в генотипировании полиморфного варианта G5665T гена EDN1.

Подана: 25.02.2025

Принята: 26.05.2025

Контакты: levkovich2816@yandex.by

Резюме

Цель. Определить факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у мужчин 30–49 лет с артериальной гипертензией (АГ) I и II степени.

Материалы и методы. Обследованы 140 мужчин 30–49 лет с АГ I и II степени. Группу I составил 101 мужчина без атеросклероза сонных артерий, группу II – 39 мужчин, у которых был выявлен атеросклероз сонных артерий. Всем лицам выполнены исследования: биохимический анализ крови, иммуноферментное исследование эндотелина-1, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа, определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, индекса аугментации на сфигмографе VaSera 1500, измерение каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны на компьютерном реографе «Импекард-М», генотипирование генов TGF β 1, COL4A1, EDN1.

Результаты. Для использования в практической деятельности врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с АГ, было построено уравнение бинарной логистической регрессии: $p = 1/[1 + \exp(-z)]$, где $z = (-18,656) + 0,209X_1 + 0,035X_2 + 0,798X_3$, где X_1 – возраст по паспорту, полных лет; X_2 – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; X_3 – общий холестерин, ммоль/л. Если $p \geq 0,4781$, вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин с АГ в возрасте 30–49 лет высокая. Чувствительность метода составляет 76,92%, специфичность – 76,32%, точность – 76,52%, площадь под ROC-кривой – 0,847 (0,775–0,919). Также было получено уравнение, позволяющее предсказывать наличие патогенетических механизмов развития атеросклероза: $p = 1/[1 + \exp(-z)]$, где $z = (-20,139) + 0,248Y_1 +$

+ 0,001Y₂ + 0,283Y₃ + 1,531Y₄ + 0,037Y₅ + 0,893Y₆, где Y₁ – возраст по паспорту, полных лет; Y₂ – уровень трансформирующего фактора роста β1 в плазме венозной крови, пг/мл; Y₃ – носительство генотипа СТ полиморфного варианта C(–509)T гена TGFB1; Y₄ – носительство генотипа ТТ полиморфного варианта C(–509)T гена TGFB1; Y₅ – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; Y₆ – холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л. Чувствительность метода составляет 78,95%, специфичность – 78,67%, точность – 78,76%, площадь под ROC-кривой – 0,865 (0,796–0,865).

Заключение. У мужчин 30–49 лет с АГ с развитием бессимптомного атеросклероза сонных артерий ассоциированы такие общеизвестные факторы риска, как гиперхолестеринемия, уровень систолического артериального давления, возраст, а также носительство генотипа ТТ полиморфного варианта C(–509)T гена TGFB1 и содержание трансформирующего фактора роста β1 в плазме крови.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, трансформирующий фактор роста β1, артериальная гипертензия, общий холестерин, генотип

Levkovich T.¹ ✉, Pronko T.¹, Mialeshka A.², Kapytski A.¹, Babenka A.³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² 1134 Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Grodno, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Factors Associated with Risk of Carotid Atherosclerosis in Men with Arterial Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Pronko T.; study concept and design, material collection, processing, text writing – Levkovich T.; ultrasound examination of the brachiocephalic arteries – Mialeshka A.; material processing – Kapytski A.; genotyping – Babenka A.

Funding: the study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research within the framework of the scientific project M23-078.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Head of the research and production site of the Department of Preclinical and Experimental Research of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus Olga Gorchakova for her assistance in genotyping the polymorphic variant G566T of the EDN1 gene.

Submitted: 25.02.2025

Accepted: 26.05.2025

Contacts: levkovich2816@yandex.by

Abstract

Purpose. To determine factors associated with carotid artery atherosclerosis in men with arterial hypertension (AH) I and II degree aged 30–49 years.

Materials and methods. A total of 140 men aged 30–49 years with AH I and II degree were examined. The group I included 101 men without carotid atherosclerosis, and the group II included 39 men with carotid atherosclerosis. All subjects underwent the following tests: biochemical blood test, enzyme immunoassay of endothelin-1, transforming growth factor β1, type IV collagen, determination of the cardio-ankle vascular index, augmentation index on the VaSera 1500 sphygmograph, measurement of carotid-radial pulse wave velocity on the Impekard-M computer rheograph, and genotyping of the TGFB1, COL4A1, and EDN1 genes.

Results. To be applied in practice by medical specialists providing care to patients with AH, a binary logistic regression equation was built: $p = 1/[1 + \exp(-z)]$, where: $z = (-18.656) + 0.209X_1 + 0.035X_2 + 0.798X_3$, where: X_1 is the age according to the passport, in full years; X_2 is systolic blood pressure, mmHg; X_3 is total cholesterol, mmol/l. If $p \geq 0.4781$, the probability of asymptomatic atherosclerosis of the carotid arteries in men aged 30–49 years with hypertension is high. The method sensitivity is 76.92%, specificity is 76.32%, accuracy is 76.52%, and the area under the ROC curve is 0.847 (0.775–0.919). An equation was also obtained allowing to predict the presence of pathogenetic mechanisms for atherosclerosis: $p = 1/[1 + \exp(-z)]$, where: $z = (-20.139) + 0.248Y_1 + 0.001Y_2 + 0.283Y_3 + 1.531Y_4 + 0.037Y_5 + 0.893Y_6$, where: Y_1 is the age according to the passport, full years; Y_2 is the level of transforming growth factor $\beta 1$ in venous blood plasma, pg/ml; Y_3 is the carriage of the CT genotype of the C(–509)T polymorphic variant of the TGFB1 gene; Y_4 – carriage of the TT genotype of the C(–509)T polymorphic variant of the TGFB1 gene; Y_5 – systolic blood pressure, mmHg; Y_6 – low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l. The method sensitivity is 78.95%, specificity is 78.67%, accuracy is 78.76%, and the area under the ROC curve is 0.865 (0.796–0.865).

Conclusion. In men with AH aged 30–49 years, asymptomatic atherosclerosis of the carotid arteries is associated with such well-known risk factors as hypercholesterolemia, systolic blood pressure, patient age, as well as carriage of the TT genotype of the C(–509)T polymorphic variant of the TGFB1 gene and the level of transforming growth factor $\beta 1$ in the blood plasma.

Keywords: atherosclerosis of the carotid arteries, transforming growth factor $\beta 1$, arterial hypertension, total cholesterol, genotype

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – это глобальная проблема здравоохранения [1]. Поражение крупных и средних артерий при АГ, обусловленное повышенным артериальным давлением, проявляется развитием атеросклероза, повышением артериальной жесткости и кальцификацией артерий [2]. Изменения в артериальной стенке при АГ и процесс развития атеросклероза происходят с вовлечением некоторых общих механизмов (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс), взаимно усугубляя тяжесть повреждения [3].

Связь между наличием атеросклеротической бляшки (АСБ) и сердечно-сосудистыми событиями была выявлена в ряде крупных проспективных исследований и подтверждена в метаанализах (KIND, Куорю, Роттердамское исследование, MDSCS, CAPS, CHS и др.) [4]. Атеросклероз сонных артерий увеличивает риски ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак [5]. Также получены результаты исследований, свидетельствующие о том, что бессимптомный каротидный атеросклероз был ассоциирован с развитием когнитивной дисфункции [6, 7]. Известно, что данные о наличии АСБ в сонных или бедренных артериях улучшают прогнозирование риска сердечно-сосудистых событий у бессимптомных пациентов в дополнение к традиционной оценке факторов риска [8–11].

У пациентов с АГ выявление атеросклеротического поражения сонных артерий используется в стратификации абсолютного риска развития сердечно-сосудистых

исходов в течение 10 лет [12]. Однако в большинстве клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ [2, 13] ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий не входит в основной перечень тестов, поэтому перед врачом-специалистом встает вопрос отбора пациентов, нуждающихся в данном исследовании. Атеросклероз сонных артерий ассоциирован с возрастом, мужским полом, статусом курения, повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. АГ также является независимым фактором риска развития атеросклероза [14, 15], но одинаковое воздействие основных факторов риска не всегда приводит к развитию атеросклероза сонных артерий [16]. Изучение иных механизмов атерогенеза, а также факторов, способствующих ему либо оказывающих протективный эффект, представляет научный и практический интерес, а выявление лиц с высоким риском атеросклероза сонных артерий поможет врачу-специалисту персонализированно подойти к вопросу медицинской профилактики. По нашему мнению, осведомленность о наличии АСБ может быть инструментом, увеличивающим приверженность к гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов молодого и среднего возраста.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у мужчин 30–49 лет с артериальной гипертензией (АГ) I и II степени.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 140 мужчин в возрасте 30–49 лет с АГ I и II степени, которые при наличии атеросклероза сонных артерий были отнесены к группе I (n=101), а при отсутствии – к группе II (n=39).

Критерии включения, невключения в исследование и исключения из него были нами описаны ранее [17].

Содержание С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и креатинина определялось в сыворотке крови, забранной натощак. Расчет холестерина неЛПВП осуществлялся по формуле ОХ-ЛПВП. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (2021). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле (вес в кг / рост в м²). Уровни аполипотротеина А1 (апоА1), аполипотротеина В (апоВ) и липопротеина (а) (Лп (а)) определялись в плазме крови методом турбидиметрии на химическом анализаторе Mindray BS-480 с использованием реагентов Spinreact (Испания). Референсные значения: апоА1 – 1,22–1,61 г/л, апоВ – 0,69–1,05 г/л, Лп (а) – до 30 мг/дл.

Содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набором реагентов EH0287 ELISA Human TGF- $\beta 1$ (FineTest, диапазон 31,25–2000 пг/мл), для определения уровня эндотелина-1 методом ИФА использовали набор EH0648 Human EDN1 (Endothelin-1) ELISA Kit (FineTest, диапазон 1,25–80 пг/мл). Коллаген IV типа выявляли с помощью набора EH2867 Human COL4 (Collagen Type IV, Коллаген IV типа) ELISA Kit (FineTest, диапазон 0,781–50 нг/мл).



Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и индекс аугментации (ИА) измерялись на объемном сфигмографе VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Определение каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны (крСРПВ) осуществлялось с помощью компьютерного реографа «Импекард-М» (Республика Беларусь) методом реовазографии.

Исследование брахиоцефальных артерий выполнялось по стандартному протоколу методом дуплексного сканирования ультразвуковым аппаратом высокого класса SonoScape S20Exp (Китай). АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной толщины комплекса интима-медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена ТФР $\beta 1$ (TGFB1) (C(-509)T, T869C, G915C), гена $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (COL4A1) (A110186299G и C110196387T) был выполнен у 100 пациентов из группы I и 39 пациентов группы II (для генотипирования использовались наборы реагентов ОДО «Праймтех», Республика Беларусь). Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена эндотелина-1 (EDN1) (G5665T) был выполнен у 137 лиц (99 лиц из группы I и 38 лиц группы II), для генотипирования использовался набор реагентов производства «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», Российская Федерация).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 и языка программирования R4.3 (с библиотеками расширения pROC и glmtoolbox). Полученные результаты для численных показателей представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Шапиро – Уилка). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) категориальных показателей применялся точный критерий Фишера (ТКФ). Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на развитие атеросклероза сонных артерий, выполнялся регрессионный анализ с построением моделей обобщенной линейной логистической бинарной регрессии как с одной независимой переменной, так и со всеми возможными комбинациями независимых переменных числом, не превосходящим 6. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты с АГ и атеросклерозом сонных артерий были старше, имели больший стаж курения, характеризовались более высоким ОХ, холестерином ЛПНП, ЛПВП, неЛПВП, апоВ, апоВ/апоА1, ИА, СЛСИ, уровнем коллагена IV типа и более низкой СКФ. В целом АСБ были обнаружены у 21 мужчины с АГ I степени (24,7%) и у 18 мужчин с АГ II степени (32,7%), $p=0,33$. В возрастной группе 30–39 лет АСБ встречались у 7 (10,4%) пациентов, в возрасте 40–49 лет – у 32 (45,1%), $p=0,000004$.

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп
Table 1
Characteristics of the studied groups

Показатель	Группа I, n=101	Группа II, n=39	p
Возраст, лет	38 [35; 42]	44 [40; 49]	0,00000
ОХ, ммоль/л	5,5 [4,9; 6,3]	6,5 [6,0; 7,5]	0,000005
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,7; 3,7]	4,1 [3,2; 4,5]	0,0003
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,4 [1,2; 1,7]	0,002
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,2; 2,8]	1,9 [1,5; 2,4]	0,762
Холестерин неЛПВП, ммоль/л	4,3 [3,7; 5,0]	5,2 [4,3; 5,8]	0,0002
Лп (а), мг/дл	14,3 [6,3; 27,6]	11,3 [5,5; 18,3]	0,131
АпоА1, г/л	1,63 [1,50; 1,75]	1,70 [1,49; 1,85]	0,228
АпоВ, г/л	0,89 [0,76; 1,02]	1,16 [0,86; 1,36]	0,006
АпоВ/апоА1	0,55 [0,44; 0,69]	0,70 [0,50; 0,85]	0,03
ТФРβ1, пг/мл	491,9 [352,5; 823,3]	445,3 [359,5; 855,3]	0,882
Эндотелин-1, пг/мл	15,3 [8,5; 30,7]	9,8 [6,7; 24,8]	0,156
Коллаген IV типа, нг/мл	10,0 [6,5; 15,0]	13,0 [8,2; 18,3]	0,02
СЛСИ	7,1 [6,5; 7,6]	7,7 [7,1; 8,2]	0,00004
крСРПВ, м/с	9,0 [6,4; 10,3]	7,6 [5; 10,3]	0,241
ИА	0,88 [0,79; 0,97]	0,98 [0,88; 1,11]	0,001
Длительность АГ, лет	4 [1; 7]	5 [2; 10]	0,162
Длительность курения, лет	13 [10; 19]	21 [15; 25]	0,008
ИМТ, кг/м²	29,6 [27,1; 31,4]	28,4 [24,8; 31,7]	0,115
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	146 [136; 154]	146 [140; 158]	0,08
СРБ, мг/л	2,3 [1,7; 4,0]	2,2 [1,5; 4,2]	0,632
СКФ, мл/мин/1,73 м²	89 [81; 98]	82 [74; 92]	0,019

Таблица 2
Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых генов
Table 2
Distribution of allele and genotype frequencies of the studied genes

Генотипы/аллели		Группа I, n=100 (для полиморфного варианта G5665T n=99)	Группа II, n=39 (для полиморфного варианта G5665T n=38)	ТКФ
Полиморфный вариант G5665T гена EDN1 Группа I – $\chi^2=0,24$, $p=0,62$; группа II – $\chi^2=0,87$, $p=0,35$				
Генотипы	GG	67 (67,7%)	28 (73,7%)	0,54
	GT	28 (28,3%)	10 (26,3%)	0,83
	TT	4 (4,0%)	0 (0,0%)	0,33
Аллели	G	162 (81,8%)	66 (86,8%)	0,37
	T	36 (18,2%)	10 (13,2%)	0,37
Полиморфный вариант C(-509)T гена TGFB1 Группа I – $\chi^2=0,16$, $p=0,69$; группа II – $\chi^2=0,06$, $p=0,81$				
Генотипы	CC	42 (42,0%)	17 (43,6%)	1
	CT	47 (47,0%)	18 (46,1%)	1
	TT	11 (11,0%)	4 (10,3%)	1

Окончание таблицы 2

Аллели	C	131 (65,5%)	52 (66,7%)	0,23
	T	69 (34,5%)	26 (33,3%)	0,23
Полиморфный вариант T869C гена TGFB1 Группа I – $\chi^2=0,06$, $p=0,92$; группа II – $\chi^2=0,15$, $p=0,70$				
Генотипы	CC	36 (36,0%)	13 (33,3%)	0,84
	CT	47 (47,0%)	18 (46,2%)	1
	TT	17 (17,0%)	8 (20,5%)	0,81
Аллели	C	119 (59,5%)	44 (56,4%)	0,69
	T	81 (40,5%)	34 (43,6%)	0,69
Полиморфный вариант G915C гена TGFB1 Группа I – $\chi^2=0,58$, $p=0,45$; группа II – $\chi^2=0,51$, $p=0,46$				
Генотипы	GG	86 (86,0%)	31 (79,5%)	0,44
	GC	14 (14,9%)	8 (20,5%)	0,44
	CC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Аллели	G	186 (93,0%)	70 (89,7%)	0,46
	C	14 (7,0%)	8 (10,3%)	0,46
Полиморфный вариант A110186299G гена COL4A1 Группа I – $\chi^2=2,71$, $p=0,10$; группа II – $\chi^2=0,07$, $p=0,79$				
Генотипы	GG	46 (46,0%)	15 (38,5%)	0,45
	AG	38 (38,0%)	19 (48,7%)	0,26
	AA	16 (16,0%)	5 (12,8%)	0,79
Аллели	G	130 (65,0%)	49 (62,8%)	0,78
	A	70 (35,0%)	29 (37,2%)	0,78
Полиморфный вариант C110196387T гена COL4A1 Группа I – $\chi^2=24,87$, $p=0,00$; группа II – $\chi^2=2,84$, $p=0,09$				
Генотипы	CC	40 (40,0%)	15 (38,5%)	1
	CT	25 (25,0%)	14 (35,9%)	0,21
	TT	35 (35,0%)	10 (25,6%)	0,32
Аллели	C	105 (52,5%)	44 (56,4%)	0,59
	T	95 (47,5%)	34 (43,6%)	0,59

В табл. 2 представлено распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов генов в группах I и II, а также результаты равновесия Харди – Вайнберга.

Как видно из табл. 2, встречаемость аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов не отличалась у лиц из групп I и II. Следует отметить, что частота генотипов и аллелей полиморфного варианта C110196387T гена COL4A1 у пациентов без атеросклероза сонных артерий не соответствовала распределению Харди – Вайнберга.

Далее для выявления факторов и их комбинаций, статистически значимо влияющих на развитие бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов мужского пола с АГ I и II степени, были построены уравнения обобщенной линейной регрессии с логит-функцией связи и бинарным откликом. Методом прямого перебора всех возможных сочетаний независимых переменных определялись модели (уравнения) с наибольшим предсказательным потенциалом для последующего прогнозирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий.

Для врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с АГ, может быть предложено следующее уравнение:

$$p = 1/[1+\exp(-z)], \quad (1)$$

где: $z = (-18,656) + 0,209X_1 + 0,035X_2 + 0,798X_3$,

где: X_1 – возраст по паспорту, полных лет;

X_2 – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

X_3 – ОХ, ммоль/л.

Если $p \geq 0,4781$, вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30–49 лет с АГ высокая. Если $p < 0,4781$, вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30–49 лет с АГ низкая.

В табл. 3 представлены оценки регрессионных коэффициентов модели и соответствующие отношения шансов.

Как видно из табл. 3, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы (на уровне $p < 0,05$). Чувствительность метода составляет 76,92%, специфичность – 76,32%, точность – 76,52%, площадь под ROC-кривой – 0,847 (0,775–0,919), порог отсечения равен 0,4781. При данном пороге отсечения положительная прогностическая значимость составляет 62,5%, а отрицательная прогностическая значимость – 86,57%.

Еще один вариант уравнения представляет научный интерес, отражает патогенетические механизмы ремоделирования и может быть использован в условиях, когда возможно дополнительно выполнение генотипирования и ИФА. Уравнение имеет следующий вид:

$$p = 1/[1+\exp(-z)], \quad (2)$$

где: $z = (-20,139) + 0,248Y_1 + 0,001Y_2 + 0,283Y_3 + 1,531Y_4 + 0,037Y_5 + 0,893Y_6$,

где: Y_1 – возраст по паспорту, полных лет;

Y_2 – уровень ТФРβ1 в плазме венозной крови, пг/мл;

Y_3 – носительство генотипа СТ полиморфного варианта C(–509)T (rs1800469) гена TGFB1;

Y_4 – носительство генотипа ТТ полиморфного варианта C(–509)T (rs1800469) гена TGFB1;

Y_5 – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

Y_6 – холестерин ЛПНП, ммоль/л.

Если $p \geq 0,4902$, вероятность бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов мужского пола с АГ высокая. Если $p < 0,4902$, вероятность бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов мужского пола с АГ низкая.

В табл. 4 представлены оценки регрессионных коэффициентов модели и соответствующие отношения шансов.

Таблица 3

Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели прогнозирования выявления бессимптомного атеросклероза сонных артерий

Table 3

Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model for predicting asymptomatic carotid atherosclerosis detection

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Свободный член	-18,656	0,000	–	–
Возраст по паспорту, полных лет (X_1)	0,209	0,000	1,233	1,1373–1,3508
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (X_2)	0,035	0,0172	1,0352	1,0073–1,0668
ОХ, ммоль/л (X_3)	0,798	0,0001	2,2216	1,5441–3,3559

Как видно из табл. 4, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы (на уровне $p < 0,05$), за исключением носительства генотипа СТ полиморфного варианта C(-509)T (rs1800469) гена TGFB1 (Y_3), однако носительство мутантного генотипа ТТ (Y_4) является статистически значимым. Чувствительность метода составляет 78,95%, специфичность – 78,67%, точность – 78,76%, площадь под ROC-кривой – 0,865 (0,796–0,865, $p < 0,001$), порог отсечения равен 0,4902. При данном пороге отсечения также определим прогностические значимости: положительная прогностическая значимость составляет 65,22%, а отрицательная – 88,06%.

Другие факторы риска, которые также были изучены, но не используются в модели, обладали повышенной интерколлинеарностью, ухудшали прогностическую точность модели или не были статистически значимыми.

Таблица 4

Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели прогнозирования выявления бессимптомного атеросклероза брахиоцефальных артерий

Table 4

Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model for predicting the detection of asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Свободный член	-20,139	0,000	–	–
Возраст пациента на момент обследования, лет (Y_1)	0,248	0,000	1,2815	1,1716–1,4221
Уровень ТФРβ1 в сыворотке венозной крови, пг/мл (Y_2)	0,001	0,0018	1,0013	1,0005–1,0022
Носительство генотипа СТ полиморфного варианта C(-509)T (rs1800469) гена TGFB1 (Y_3)	0,283	0,5382	1,3274	0,5428–3,3358
Носительство генотипа ТТ полиморфного варианта C(-509)T (rs1800469) гена TGFB1 (Y_4)	1,531	0,0455	4,6219	1,0594–21,9035
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Y_5)	0,037	0,014	1,0378	1,0089–1,071
Холестерин ЛПНП, ммоль/л (Y_6)	0,893	0,0003	2,4416	1,5447–4,0997

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные об ассоциации СЛСИ с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях в разных исследуемых группах противоречивы [18, 19]. В белорусской популяции не было выявлено ассоциаций между СЛСИ и наличием атеросклероза сонных артерий у лиц с субклиническим гипотиреозом [20]. В нашем исследовании параметры ремоделирования артерий (СЛСИ и ИА) были выше у лиц с атеросклерозом сонных артерий, однако следует учитывать тот факт, что оба показателя увеличиваются с возрастом [21], поэтому различия могут быть обусловлены несопоставимостью групп по возрасту. К возраст-ассоциированным показателям также можно отнести большую длительность курения и меньшую СКФ у лиц с атеросклерозом сонных артерий. Также у пациентов с АСБ были выше показатели ОХ, холестерина ЛПНП, холестерина неЛПВП, апоВ, апоВ/апоА1, что согласуется со многими исследованиями [22]. Примечательно, что холестерин ЛПВП был выше у лиц с атеросклерозом сонных артерий, но, видимо, его положительный эффект нивелировался на фоне значительного повышения ОХ и, как следствие, холестерина неЛПВП у лиц из данной группы. Является ли увеличение содержания коллагена IV типа ассоциированным с возрастом или данная молекула представляет собой маркер развития атеросклероза, на данный момент на основании литературных данных невозможно определить. Однако доказано, что участок хромосомы, кодирующий $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепи данной молекулы, связан с развитием атеросклероза и повышением артериальной жесткости [23].

Методы расчета вероятности атеросклероза сонных артерий разрабатывались ранее [24–27]. Предложенное нами уравнение (1), учитывающее возраст, ОХ и систолическое артериальное давление, простое, не требует значительных материальных затрат и времени, может быть использовано на всех уровнях оказания медицинской помощи. Уравнение (2) дополнительно отражает ассоциации атеросклероза сонных артерий с уровнем ТФР $\beta 1$ и носительством генотипа ТТ полиморфного варианта С(–509)Т гена TGFB1. Роль ТФР $\beta 1$ в развитии атеросклероза в различных сосудистых бассейнах продолжает изучаться [28], так, Gómez-Bernal et al. обнаружили ассоциации между содержанием цитокина и наличием каротидного атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой [29]. Что касается носительства аллельного варианта Т либо генотипа ТТ полиморфного варианта С(–509)Т гена TGFB, то нами не обнаружено научных исследований, затрагивающих тему каротидного атеросклероза. Но, по данным ряда авторов, носительство аллельного варианта Т либо генотипа ТТ может быть ассоциировано с развитием ишемических и геморрагических инсультов, инфарктов миокарда и иных сердечно-сосудистых событий [30–32], что указывает на возможную вовлеченность данного полиморфного варианта в процессы атерогенеза и ремоделирования артерий.

Уравнение определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий, учитывающее возраст, систолическое артериальное давление и уровень общего холестерина, может быть использовано врачами-специалистами для обоснованного отбора пациентов, нуждающихся в выполнении ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, и своевременного выявления АСБ.

В то же время получено уравнение, дополнительно включающее такие переменные, как носительство генотипа ТТ полиморфного варианта С(–509)Т гена TGFB1

и уровень ТФРβ1, что позволяет учитывать патогенетические механизмы развития атеросклероза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин 30–49 лет с АГ с развитием бессимптомного атеросклероза сонных артерий ассоциированы такие общеизвестные факторы риска, как гиперхолестеринемия, уровень систолического артериального давления, возраст пациента, а также носительство генотипа ТТ полиморфного варианта С(–509)Т гена TGFB1 и содержание ТФРβ1 в плазме крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ismailova M.A., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., et al. Arterial hypertension: the current state in Russia and worldwide. Review. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2024;30(3):238–247. (in Russian) doi: 10.18705/1607-419X-2024-2389
2. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
3. Melaku L., Dabi A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45:225. doi: 10.1186/s42269-021-00685-w
4. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128–133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
6. Mathiesen E.B., Waterloo K., Joakimsen O., et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: the Tromsø Study. *Neurology*. 2004;62:695–701. doi: 10.1212/01.wnl.0000113759.80877.1f
7. Johnston S.C., O'Meara E.S., Manolio T.A., et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;140:237–247. doi: 10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00005
8. Ibanez B., Fernández-Ortiz A., Fernández-Friera L., et al. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):156–179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.011
9. Näslund U., Ng N., Lundgren A., et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:133–142. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32818-6
10. Gepner A.D., Young R., Delaney J.A., et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
11. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600–1607. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075
12. Pavlova O.S., Nechesova T.A., Livenceva M.M., et al. (2023) *Arterial hypertension: clinical guidelines*. Mitkovskaya N.P. (ed). Minsk: Professional Editions. (in Russian)
13. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
14. Poorthuis M.H.F., Sherliker P., Morris D.R., et al. Development and Internal Validation of a Risk Score to Detect Asymptomatic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(3):365–373. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.11.029
15. Poorthuis M.H.F., Morris D.R., de Borst G.J., et al. Detection of asymptomatic carotid stenosis in patients with lower-extremity arterial disease: development and internal validations of a risk score. *British Journal of Surgery*. 2021;108(8):960–967. doi: 10.1093/bjs/znab040
16. Ershova A.I., Boytsov S.A., Drapkina O.M., et al. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8(8):92–98. (in Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-92-98
17. Levkovich T.V., Pronko T.P., Baradauka V.N., et al. Assessment of arterial remodeling in men with arterial hypertension: the role of instrumental and laboratory markers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024;23(4):114–123. (in Russian) doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-114-123
18. Kadoglou N.P.E., Moulakakis K.G., Mantas G., et al. The Association of Arterial Stiffness with Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. *Angiology*. 2022;73(7):668–674. doi: 10.1177/00033197211068936
19. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with clinical manifestations of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;11(3):94–102. (in Russian)
20. Petrova E.B., Shishko O.N., Kaliadka M.G., et al. Secondary dyslipidemia and arterial stiffness in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism and carotid atherosclerosis. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2024;8(1):2125–2136.
21. Shirai K., Hiruta N., Song M-Q., et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924–938. doi: 10.5551/jat.7716

22. Miura Y, Suzuki H. Dyslipidemia and atherosclerotic carotid artery stenosis. *Vessel Plus*. 2019;3:1. doi: 10.20517/2574-1209.2018.69
23. Steffensen L.B., Rasmussen L.M. A role for collagen type IV in cardiovascular disease? *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2018;315(3):H610–H625. doi: 10.1152/ajpheart.00070.2018
24. Bajdina A.S., Nosov A.E., Gorbushina O.Yu., et al. Capabilities of arterial stiffness index for the diagnosis of the atherosclerosis of brachiocephalic arteries in young and middle-aged men during the screening surveys. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):31–35. (in Russian) doi: 10.17116/profmed20232608131
25. Shenkova N.N., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):54–60. (in Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-54-60
26. Stulin I.D., Yanushevich O.O., Trukhanov S.A., et al. Active thermolocation probing as a promising rapid diagnostic test of carotid atherosclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):47–50. (in Russian)
27. Eliseyeva L.N., Otarova Zh.Z., Zhdamarova O.I., et al. Clinical efficacy of a method for identifying patients at high risk of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):70–76. (in Russian) doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-70-76
28. Chen P-Y, Qin L, Simons M. TGF β signaling pathways in human health and disease. *Front. Mol. Biosci*. 2023;10:1113061. doi: 10.3389/fmolb.2023.1113061
29. Gómez-Bernal F, Quevedo-Abeledo J.C., García-González M., et al. Transforming growth factor beta 1 is associated with subclinical carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2023;25(1):64. doi: 10.1186/s13075-023-03046-2
30. Sie M.P.S., Uitterlinden A.G., Bos M.J. TGF-beta 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37(11):2667–2671. doi: 10.1161/01.STR.0000244779.30070.1a
31. Lu Y, Boer J.M.A., Barsova R.M., et al. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2012;13:39. doi: 10.1186/1471-2350-13-39
32. Du L, Gong T, Yao M., et al. Contribution of the polymorphism rs1800469 of transforming growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-compliant article). *Medicine*. 2019;98(26):e15946. doi: 10.1097/MD.00000000000015946