

УДК 616-092

Системная эндотоксинемия как фактор риска развития атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий

Покусаева Д.П.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² ООО «Клинико-диагностическое общество».
127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

Факторы риска (ФР) развития атеросклероза многочисленны (более двухсот) и связаны с различными подходами к изучению атерогенеза. На уровне изменений в стенке артерии, ведущей является воспалительная концепция атерогенеза, которая находит своё развитие в эндотоксиновой теории атеросклероза, подтвержденной многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями. Однако существующие шкалы оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний имеют максимальную погрешность для пациентов со средним уровнем риска, что приводит к проведению лишних диагностических процедур, или, наоборот, ведет к ложному занижению риска. Поэтому поиск новых ФР доклинического атеросклероза актуален, что и явилось **целью** нашего исследования.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 104 человека, относящиеся к одной группе риска (менее 1-4% по шкале SCORE), не предъявляющие жалоб на момент исследования, и считающие себя здоровыми. Нами были оценены такие показатели, с возможным их отнесением к ФР и применением в практике, как: уровень эндотоксина в плазме крови; уровень антител к гидрофобной и гидрофильной частям молекулы липополисахарида (АТ-ЛПС) в сыворотке.

Результаты. Была выявлена значимая разница в концентрации и частоте встречаемости изученных показателей среди пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий. При этом различий по показателям липидного профиля отмечено не было. Также было проведено динамическое наблюдение за лицами, у которых не было значимых изменений в образе жизни, через полтора года, и было выявлено, что только по показателям системной эндотоксинемии отличались обследованные с улучшением структуры стенки от остальных.

Заключение. Таким образом, включение таких показателей, как уровень эндотоксина, концентрация АТ-ЛПС может помочь в прогнозировании состояния стенки сонных артерий и, соответственно, в изменении степени риска у пациентов на уровне первичной диагностики без участия высокотехнологичных дорогостоящих визуализирующих методик.

Ключевые слова: атеросклероз; системная эндотоксинемия; антитела; факторы риска; эндотоксин; липополисахарид; холестерин; дуплексное сканирование; брахиоцефальные артерии.

Для цитирования: Покусаева Д.П. Системная эндотоксинемия как фактор риска развития атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Патогенез. 2020; 18(1): 42-50.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.42-50

Для корреспонденции: Покусаева Дарья Павловна, e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.10.2019

Systemic endotoxemia as a risk factor for atherosclerosis of extracranial brachiocephalic arteries

Pokusaeva D.P.^{1,2}

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Clinical Diagnostic Society LLC,
Nizhnaya Maslovka 19, Moscow 127083, Russian Federation

Risk factors (RFs) for development of atherosclerosis are numerous, exceeding 200 based on different approaches to studying atherogenesis. The concept of inflammation is the prevailing idea, which focuses on changes in the arterial wall. This concept has developed into the endotoxin theory of atherosclerosis and was supported by multiple experimental studies and clinical observations. However, existing scales for assessing the cardiovascular risk produce a maximum error for patients with an intermediate cardiovascular risk. This leads to unnecessary diagnostic procedures or underestimation of risk. Therefore, searching for new risk factors of preclinical atherosclerosis is relevant and was an objective of this study.

Methods. The study included 104 people of the same risk group (less than 1-4% on the SCORE scale). The subjects had no complaints at the time of the study and considered themselves healthy. We evaluated indexes, which could be considered RFs and applicable in practice, including plasma level of endotoxin and serum concentrations of antibodies to hydrophobic and hydrophilic parts of the lipopolysaccharide (AB-LPS) molecule.

Results. Significant differences between concentrations and incidence rates of the studied indexes were found in patients with different severity of atherosclerotic lesions in the carotid arteries. At the same time, there were no differences in lipid profiles. A follow-up of subjects who had no significant changes in their lifestyle in 1.5 years showed that the subjects with improved vascular wall structure differed from the others only in parameters of systemic endotoxemia.

Conclusion. Inclusion of such indexes as concentrations of endotoxin and AB-LPS, can help predicting the condition of carotid wall and, thus, modifying the risk in patients at the level of primary diagnosis without involvement of high-tech, expensive imaging techniques.

Keywords: atherosclerosis; systemic endotoxemia; antibodies; risk factors; endotoxin; lipopolysaccharide; cholesterol; duplex scanning; brachiocephalic arteries.

For citation: Pokusaeva D.P. [Systemic endotoxemia as a risk factor for atherosclerosis of extracranial brachiocephalic arteries]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 42-50. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.42-50.

For correspondence: Pokusaeva Daria, e-mail: pokusaeva.d@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 25.10.2019

Введение

Атеросклероз – основной элемент патогенеза инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, ишемии нижних конечностей [1], которые являются наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Существенное место в современных рекомендациях по оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) отводится визуализирующим методикам, которые дают возможность определить истинную стадию атеросклеротического процесса, протекающего без клинических проявлений, и вовремя назначить необходимое лечение [2, 3]. Известно, что развитие инфаркта миокарда часто связано не с прогрессированием атеросклероза, а с локальным тромбированием бляшки из-за её воспаления или разрыва покрышки [4]. Это период, когда пациент считает себя здоровым и не предъявляет жалоб. Но проведение коронарографии – дорогостоящее мероприятие. В то время как оценить степень выраженности атеросклероза можно на уровне сонных артерий путем проведения дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА). Особенно это актуально для пациентов средней возрастной группы (мужчины 40-50 лет, женщины 50-60 лет), большая часть из которых относится к среднему риску (1-5% по шкале SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation) и у них возможна неправильная оценка ССР, что приводит к увеличению частоты проведения дополнительных обследований или неадекватному назначению липид-снижающей терапии [5].

Факторы риска (ФР) развития атеросклероза многочисленны – их более двухсот. ФР включают лабораторные показатели, социальные факторы, клинические показатели, и связаны с различными подходами к изучению атерогенеза. На уровне изменений в стенке артерии ведущей является воспалительная концепция атерогенеза [6, 7], которая находит своё развитие в эндотоксиновой теории атеросклероза [8], подтвержденной многочисленными экспериментальными исследованиями [9-15] и клиническими наблюдениями [16-20].

Значительная часть сосудистых катастроф происходит на фоне полного здоровья, когда расчет ССР основан на определении традиционных ФР. Исследования показали их полную непригодность в оценке доклини-

ческого атеросклероза [21]. Поэтому поиск новых ФР доклинического атеросклероза актуален, что и явилось предметом нашего исследования. Нами была оценена возможность использования показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ): концентрации эндотоксина (ЭТ); антител к общей гидрофобной части молекулы липополисахарида (АТ-ЛПС-ФОБ) и антител к молекуле *E. coli* O55 (АТ-ЛПС-ФИЛ) в системном кровотоке, как ФР в прогнозировании выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов без клинических проявлений ССЗ, и способы адаптации полученных данных к практическому применению.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 104 человека, проходивших диспансерное наблюдение в клинике ООО «КДО» (Москва) в возрасте 49-59 лет с нарушенными параметрами липидного профиля, относящиеся к средней группе риска развития ССЗ по шкале оценки SCORE. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Критериями включения в исследование было: субъективное ощущение полного здоровья обследуемого, отсутствие каких-либо жалоб и постоянного приёма лекарственных препаратов, индекс массы тела по формуле Кетле менее 30 кг/м². Критериями исключения из исследования были: обострение хронических заболеваний за последние три месяца, проведение операционных вмешательств и полученные серьёзные травмы менее чем за месяц до проведения исследования, перенесенные инфаркт или инсульт, хроническая почечная или сердечная недостаточность, наличие сахарного диабета, регистрация подъемов артериального давления выше 150/90 мм рт.ст. Всем пациентам проводилось УЗДГ БЦА линейным датчиком с диапазоном частот 5–12 МГц на УЗИ-сканере MEDISON SA9900 (Южная Корея). В случае выявления стенозирующего атеросклероза пациентов исключали из исследования.

Пациенты были разделены в зависимости от степени выраженности атеросклероза на три подгруппы: «ИС», «ТИМ», «АСБ». Обследованные из группы «АСБ» (57 человек) имели одну и более атеросклеротические бляшки, в группе «ТИМ» (20 человек) лоци-

ровалось нарушение трехслойной структуры стенки с утолщением до 1,2 мм комплекса интима-медиа, у пациентов из группы «ИС» (лица с интактной стенкой, 27 человек) признаков нарушения трёхслойной структуры стенки сонных артерий не выявлено.

Определяли следующие биохимические показатели крови: концентрация общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в ммоль/л (биохимический анализатора «StatFax 3300», США; реактивы «Analyticon», Германия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) без деления на фракции рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2 \text{ в ммоль/л.}$$

Индекс атерогенности определялся по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП.}$$

Концентрацию липополисахаридов (ЛПС) в плазме крови определяли с использованием авторского метода микро-ЛАЛ-теста (принятые за норму референтные значения 0,3-1,0 ЕУ/мл) [Патент РФ № 2169367], основанного на способности ЭТ вызывать коагуляцию белковых фракций гемолимфы лизата амебоцитов краба *Limulus polyphemus* с образованием фракталов (результат оценивался при сопоставлении с калибровочной кривой). Концентрацию антител оценивали методом «СОИС-ИФА» [Патенты РФ: 2609763, 2011993], который представляет собой иммуоферментный анализ (реагенты фирмы Sigma (США), спектрофотометр «Immunochem 2100» (США)) в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.).

Пациентов с сохраненными критериями включения (42 человека) обследовали через 1,5-2 года, с оценкой показателей СЭЕ и других ФР.

Статистическую обработку проводили с использованием программной среды вычислений Rstudio (1.1.456), программ Statistical10 и SAS JMP11. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились по критерию Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились по критерию Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались медиана и

межквартильный интервал. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Кластерный анализ применялся для оценки вклада различных факторов в прогнозирование состояния стенки сонных артерий на этапе до УЗДГ БЦА. Для оценки качества построенных «Деревьев» применялся ROC-анализ. Для обобщения полученных результатов и для возможного прогнозирования состояния стенки сразу по нескольким количественным показателям, использовался дискриминантный анализ. Сравнение показателей в динамике проводили методом Вилкоксона.

Результаты исследования и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты сравнения групп между собой по общепризнанным ФР развития ССЗ: возраст, курение, наличие артериальной гипертензии (АГ), пол. Пациенты из группы «АСБ» существенно старше пациентов из группы «ИС», поэтому было принято решение о делении пациентов относительно медианы по возрасту (55 лет) и на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в группах «АСБ» и «ТИМ» существенно больше доля пациентов в возрасте старше 55 лет. АГ чаще встречалась в группе «АСБ» по сравнению с группой «ТИМ» (60% vs 40% соответственно), и чаще в группе «ТИМ», чем в группе «ИС» (40% vs 26% соответственно). Группы оказались выровнены по полу и по числу курящих пациентов.

По показателям липидного профиля пациенты из различных групп не отличались. У всех отмечено повышение концентрации ХС более 5,2 ммоль/л, ЛПНП более 3,0 ммоль/л, ТГ больше 1,8 ммоль/л, а ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л. Однако выявлено, что число тех, у кого концентрация ХС и ЛПНП имели нормальные значения, было максимальным в группе «ТИМ» – 35% к 7,4% в группе «ИС» и 10,5% в группе «АСБ» (отличия от групп «ИС» и «АСБ» $p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно).

Однако при сравнении показателей СЭЕ среди групп были выявлены существенные различия (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Группа (состояние стенки)			$p(K-W)$ (df = 2)
	ИС (n = 27)	ТИМ (n = 20)	АСБ (n = 57)	
Средний возраст, лет	48,0 [45,0; 51,0]	56,0 [51,5; 57,3]	58,0 [53,0; 62,0] *	< 0,001
Старше 55 лет	5 (18,5%)	12 (60,0%) *	38 (66,7%) *	< 0,001
Курение (всего n = 23)	7 (25,9%)	3 (15,0%)	13 (22,8%)	0,660
Артериальная гипертензия (n = 49)	7 (25,9%)	8 (40,0%) *	34 (59,6%) **	0,010
Мужской пол	17 (63,0%)	11 (55,0%)	26 (45,6%)	0,316

Примечание: в правом столбце приведена статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллеса ($p(K-W)$). Статистически значимые отличия ($p < 0.05$ по критерию Манна Уитни) от группы «ИС» обозначены *, от группы «ТИМ» – #.

Концентрация ЭТ существенно выше у пациентов из группы «АСБ» по сравнению с пациентами из группы «ТИМ» (1,2 ЕУ/мл и 0,6 ЕУ/мл), а пациенты из группы «ИС» не отличаются по концентрации ЭТ ни от одной, ни от второй группы, занимая промежуточное положение (0,9 ЕУ/мл). Наибольшая доля пациентов с ЭТ выше 1,0 ЕУ/мл отмечается среди обследуемых из группы «АСБ» (57,9%, при сравнении с другими группами $p = 0,01$). Разница концентрации АТ-ЛПС-ФОВ имеет статистическую значимость между пациентами из группы «АСБ» и группы «ИС»: в группе «АСБ» самая низкая концентрация АТ-ЛПС-ФОВ (123 [91-187] у.е.о.п.). Среди них же самое большое количество пациентов со значением АТ-ЛПС-ФОВ ниже нормы (70,2%, $p = 0,02$) (референтные значения, принятые за норму 170-220 у.е.о.п.), а самое большое количество пациентов с нормальным и высоким уровнем АТ-ЛПС-ФОВ у пациентов из группы «ИС» (29,6% и 37% соответственно). По концентрации и количеству пациентов в группах по показателю АТ-ЛПС-ФИЛ пациенты не имели различий ($p = 0,08$).

Таким образом, показатели липидного профиля, факт курения или пол обследованных, как общепризнанные ФР, повышающие ССР, не дают нам возможность спрогнозировать состояние стенки БЦА, и оценить истинный уровень риска среди обследованных. Так, наибольшее число курящих (25,9%) и доля мужчин (63%) отмечается у лиц с интактной стенкой («ИС»), но на этапе первичной оценки ССР мы бы скорее отнесли этих пациентов к группе более высокого риска и отправили бы их на вспомогательные методы обследования или назначили липид-снижающую терапию. Напротив, между группами выявлена разница в концентрации ЭТ и АТ-ЛПС-ФОВ, а также достоверная разница в числе пациентов с разным уровнем этих показателей. У пациентов из группы «АСБ» отмечается повышение концентрации ЭТ и снижение концентрации АТ-ЛПС-ФОВ. У пациентов из группы «ТИМ» уровень ЭТ в пределах нормальных значений, но концентрация АТ-ЛПС-ФИЛ ниже нормы, хотя критерий статистической значимости и не был достигнут при межгрупповом сравнении. У пациентов из

группы «ИС» преобладают обследованные с концентрацией ЭТ, не превышающей 1,0 ЕУ/мл, и при этом концентрация антител в пределах нормальных значений, что говорит о хорошем состоянии антиэндотоксического иммунитета (АЭИ) при отсутствии эндотоксической агрессии (ЭА). У пациентов из группы «ТИМ» выявленные изменения можно классифицировать, как отсутствие на момент исследования ЭА, но истощение показателей АЭИ. У пациентов из группы «АСБ» имеются и признаки ЭА и признаки истощения АЭИ.

Выявленные нами различия не дают возможность определить, какой из ФР имеет более весомый вклад в распределение пациентов в группы. Хотя это помогло бы проводить диагностику новых пациентов в верную группу по степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и верно определять группу ССР с использованием только лабораторных и клинических методов. Для достижения этой цели пациентов разделили на группы, где в качестве конечной точки (целевого события) определили состояние стенки, но в качестве ФР ранжировали общепризнанные показатели и параметры СЭЕ. Для решения этой задачи использовали метод кластерного анализа – «Дерева», в котором используется бинарное деление пациентов в зависимости от показателя с формированием понятных рисков классов с отражением степени риска и размера класса. Для оценки адекватности, специфичности и чувствительности построенного «Дерева» используется ROC-анализ [13]. Чувствительность представляет собой долю истинно положительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, долю истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных.

На рис. 1 представлено «Дерево», в котором отражен риск попадания пациентов в группу с утолщенной стенкой «ТИМ». Наиболее высокий риск определения утолщенного комплекса интима-медиа наблюдается у пациентов при возрасте моложе 52 лет, и при нормальных значениях ЛПНП (Риск 100,0%, Объем группы – 2 человека). На следующем месте по определению высокого риска попадания в группу «ТИМ» стоит такая комбинация факторов: возраст старше 52 лет, ИА менее 5,5 и значение АТ-ЛПС-ФОВ ниже референтных

Таблица 2

Сравнение показателей системной эндотоксинемии среди групп пациентов

Показатель	ИС	ТИМ	АСБ	$p(K-W)$ ($df = 2$)
ЭТ, ЕУ/мл	0,90 [0,60; 1,52]	0,60 [0,41; 0,98]	1,20 [0,60; 1,80] #	0,007
АТ-ЛПС-ФОВ, у.е.о.п.	216,0 [132,5; 248,5]	127,5 [105,8; 221,5]	123,0 [91,0; 187,0] *	0,044
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	374,0 [199,0; 481,0]	399,5 [195,8; 451,0]	265,0 [200,0; 399,0]	0,199

Примечание: в правом столбце приведена статистическая значимость различий по критерию Краскелла-Уоллеса ($p(K-W)$). Статистически значимые отличия ($p < 0.05$ по критерию Манна Уитни) от группы «ИС» обозначены *, от группы «ТИМ» – #.

(Риск 91,7%, Объем группы 12). Наименьший уровень риска определения пациентов в группы с уплотненной стенкой наблюдается, если возраст обследованных менее 52 лет, но при значении ЛПНП выше референтных и АТ-ЛПС-ФИЛ менее 424,0 у.е.о.п.

AuROC построенного «Дерева» равно 0,73, специфичность 64,1%, чувствительность 76,5%. Эти показатели говорят, что качество модели хорошее, и процент ложно положительных результатов будет менее 25%, а ложно отрицательных не превышать 35%.

На рис. 2 представлено «Дерево», отражающее комбинацию факторов для распределения пациентов в группу «АСБ». Было выявлено, что наиболее высокий

риск (Риск 100,0%) визуализации бляшки при проведении УЗДГ БЦА наблюдается у пациентов при возрасте старше 52,0 лет и значении ЭТ больше референтной нормы (объем группы 28 человек). Наименьший уровень риска выявления атеросклеротической бляшки в сонных артериях при возрасте обследуемых моложе 52 лет и значении АТ-ЛПС-ФОВ более 163 у.е.о.п. (риск 21,1%, объем группы 19).

Значение AuROC равно 0,83, что говорит об очень хорошем качестве смоделированного «Дерева». Если оценка риска $\geq 72,0\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 77,6% случаях

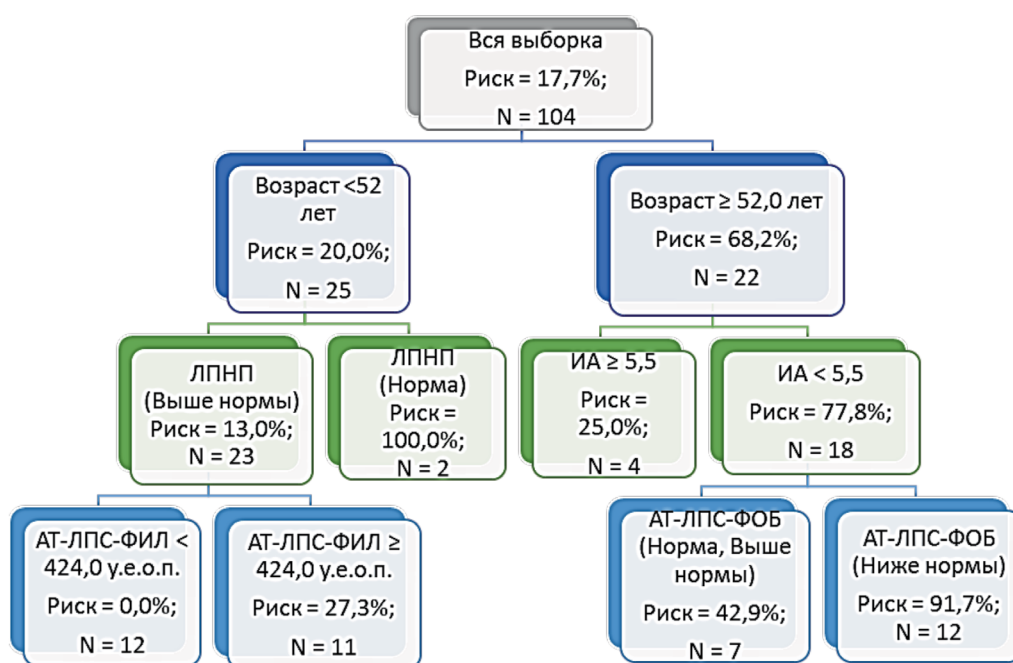


Рис. 1. «Дерево» для группы пациентов с утолщенным комплексом интима-медиа (группа «ТИМ»).

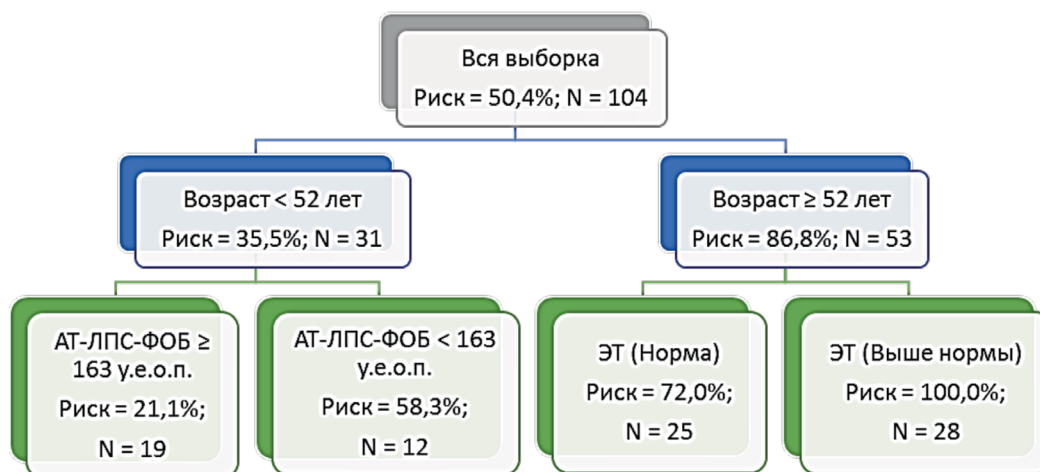


Рис. 2. «Дерево» для группы пациентов с наличием атеросклеротической бляшки (группа «АСБ»).

мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 85,7% случаях – правильно идентифицировать отрицательный результат.

Если у пациента по данным УЗДГ БЦА визуализируется измененная структура стенки артерии, то, считается, пациент должен быть отнесен к высокой группе риска (по шкале SCORE > 5%) и ему должна быть назначена липид-снижающая терапия [21]. На **рис. 3** представлена диаграмма объединенной группы пациентов «ТИМ + АСБ». При возрасте старше 52 лет и значении ЭТ выше нормы риск попадания в объединенную группу максимальный и равен 100% (объем группы 32 человека). На следующем месте стоит комбинация таких факторов: при возрасте старше 52 лет и значении ЭТ в пределах нормы снижение концентрации АТ-ЛПС-ФИЛ (риск 85,7%, объем группы 28 человек). Для лиц моложе 52 лет риск определения измененной структуры стенки определен как минимальный 44,4% при достаточном числе наблюдений (объем группы 36).

Качество модели очень хорошее (AuROC=0,83), специфичность 96,6%, крайне высокая – менее 5% всех результатов будут определены как ложно отрицательный. Это говорит о том, что при комбинации выше предложенных факторов: возраст > 52 лет и ЭТ > 1,0 Еу/мл или, если ЭТ < 1,0 Еу/мл, то при возрасте старше 52 лет концентрация АТ-ЛПС-ФИЛ < 360 у.е.о.п. у пациента вероятность обнаружения измененной стенки БЦА крайне высока. Чувствительность модели 66,1%.

Выстроенные нами модели «Деревьев» по распределению пациентов в группу по состоянию стенки свидетельствуют о том, что параметры СЭЕ могут помочь в прогнозировании степени атеросклеротического изменения БЦА. В первую очередь идёт распределение относительно возраста. Так для лиц моложе 52 лет, при нормальном значении ЭТ и АТ-ЛПС-ФОВ или при повышении концентрации АТ-ЛПС-ФОВ и АТ-ЛПС-ФИЛ, несмотря на повышение концентрации ЛПНП, вероятнее попадание в группу с интактной стенкой, а значит с верным ССР, определенном на довизуальном этапе. Для лиц старше 52 лет верный ССР оценен при нормальных значениях ЭТ и АТ-ЛПС-ФОВ, при том что концентрация ЛПНП в пределах референтной нормы и ИА менее 5,5 определены нами как ФР визуализации утолщенной стенки артерии. На основании всего выше изложенного предлагается такой алгоритм действий для решения вопроса о целесообразности проведения УЗДГ БЦА (**рис. 4**).

В таблице 3 представлены результаты обратного анализа распределения пациентов по группам. Мы оценивали, насколько подобранные нами ФР и алгоритм отбора пациентов на УЗДГ БЦА для подтверждения высокой группы ССР эффективны. Выявлено, что предсказать утолщение стенки сонных артерий сложнее всего: правильно определено только 6 человек из 19, что составляет 32%. Однако, большая часть пациентов из группы «ТИМ» (10 человек) идентифицирована как пациенты с атеросклеротической бляшкой,

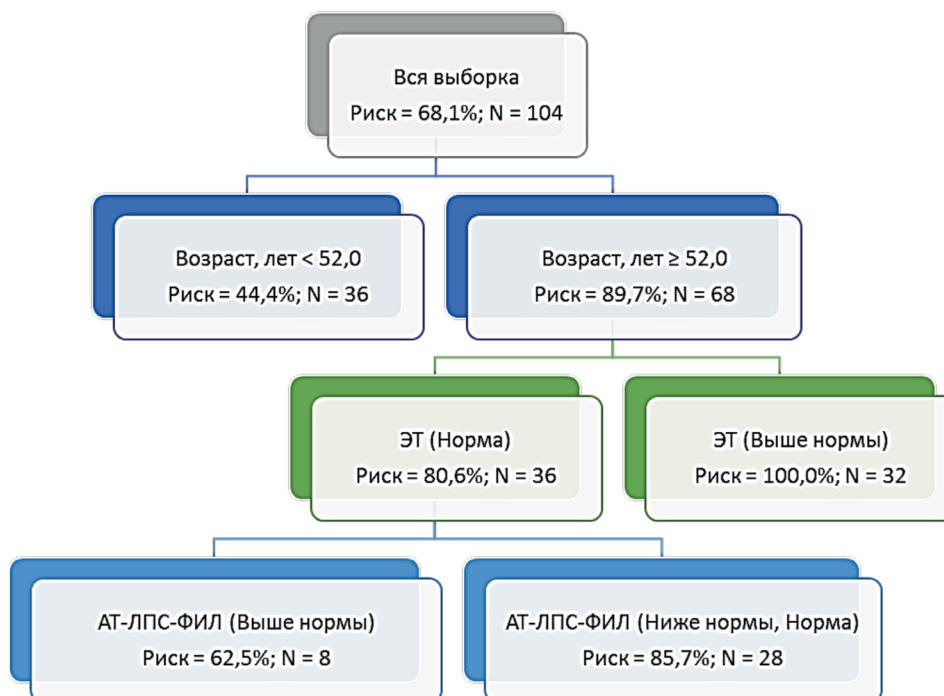


Рис. 3. «Дерево» для объединенной группы пациентов с наличием атеросклеротической бляшки и утолщенным комплексом интима-медиа (группа «ТИМ+АСБ»).

что при переносе в стратификацию ССР является верным. В группах «АСБ» и «ИС» процент правильных предсказаний велик: 88% и 69% соответственно.

Чтобы проверить верность наших утверждений, представилось необходимым проследить динамику показателей СЭЕ с течением времени и соотношение их с изменениями состояния стенки БЦА. Так нами были осмотрены 42 человека повторно (через 18 месяцев и более). В динамике у части обследованных определялось улучшение структуры стенки. Для лиц из группы «АСБ» это выражалось в уменьшение степени стенозирования (более 5%) за счет уплотнения бляшки. У обследованных из группы «ТИМ» – нормализация структуры стенки с визуализацией анэхогенного слоя медиа. При этом отмечается снижение концентрации ЭТ до референтных значений при адекватной динамике АТ-ЛПС-ФОБ.

По общепризнанным ФР: АГ, возраст, пол и курение среди обследованных – различий не выявлялось ($p > 0,05$). Так же и по показателям СЭЕ при первичном осмотре: медиана по концентрации ЭТ среди

групп была на уровне 1,25 ($p > 0,05$), концентрация АТ к ЛПС значительно снижена во всех группах, но без значимых различий. Таким образом, при первичном осмотре значимых различий по показателям СЭЕ нет, так что спрогнозировать у кого будут отмечаться положительные изменения стенки сонных артерий не представляется возможным. Однако, при динамическом наблюдении у 100% из группы «Улучшение» отмечается нормализация уровня ЭТ (0,6 [0,6; 0,68] Ед/мл, $\Delta -0,65$), в то время как в группе «Ухудшение», где выявлено прогрессирование атеросклероза, у 70% пациентов концентрация ЭТ так же снизилась до 0,6 Ед/мл [0,6; 1,12] ($p = 0,049$), но степень снижения меньше ($\Delta -0,3$) ($p = 0,05$). По концентрации АТ-ЛПС-ФОБ в обеих группах отмечалось снижение концентрации в динамике, а по концентрации АТ-ЛПС-ФИЛ в группе с ухудшением отмечался прирост показателя, что может быть косвенным свидетельством большего числа перенесённых эпизодов острой ЭА.

По показателям липидного профиля значимой динамики среди групп не выявлено.

Таблица 3

Распределение человек в группах при использовании показателей СЭЕ как ФР

Группы	Предсказанные группы			
	Процент правильных предсказаний	АСБ	Норма	ТИМ
АСБ	88	46	4	2
Норма	69	6	18	2
ТИМ	32	10	3	6
Всего	72	62	25	10

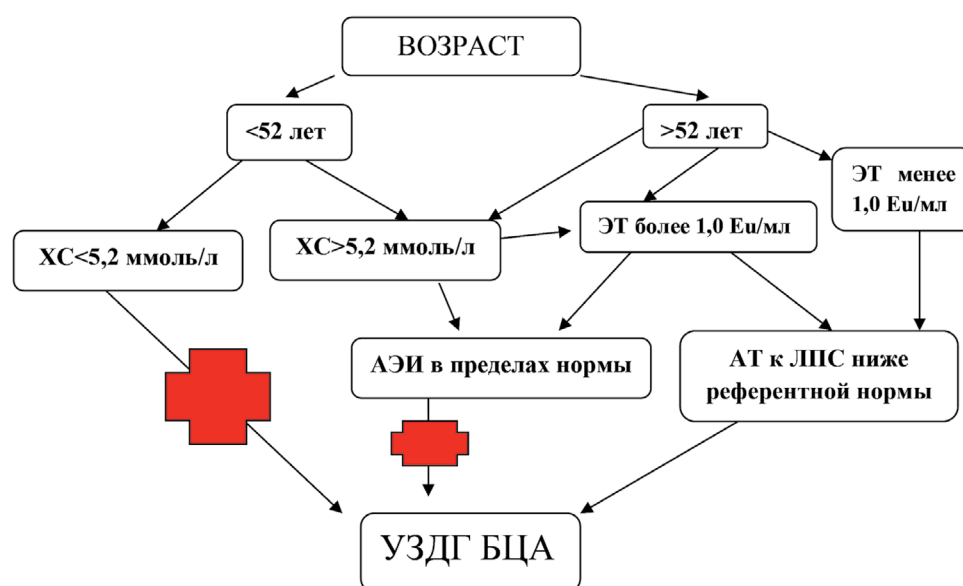


Рис. 4. Алгоритм проведения клинических и лабораторных исследований до УЗДГ БЦА.

Выявленные нами изменения концентрации ЛПС у пациентов с улучшением структуры стенки открывают возможность коррекции болезней атеросклеротической природы за счет влияния на показатели СЭЭ.

Заключение

Существующие шкалы оценки риска развития ССЗ имеют максимальную погрешность для пациентов со средним уровнем риска, что приводит к проведению лишних диагностических процедур, или, наоборот, ведёт к ложному занижению риска. В рамках ведущей на данный момент воспалительной теории атеросклероза, нами были оценены такие показатели, с возможным их отнесением к ФР и применением в практике, как уровень ЭТ в плазме крови, уровень АТ-ЛПС-ФОВ и АТ-ЛПС-ФИЛ в сыворотке и их соотношение у пациентов средней группы риска по шкале SCORE. Нами была выявлена значимая разница в концентрации и частоте встречаемости этих показателей среди пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий. При этом различий по показателям липидного профиля отмечено не было. Таким образом, включение таких показателей, как уровень ЭТ, концентрация АТ-ЛПС-ФОВ, АТ-ЛПС-ФИЛ и их соотношение может помочь в прогнозировании состояния стенки БЦА и, соответственно, в изменении степени риска у пациентов на уровне первичной диагностики без участия высокотехнологичных дорогостоящих визуализирующих методик. Выявленные закономерности и тенденции в динамике показателей СЭЭ подтверждают важную роль активности АЭИ в предупреждении прогрессирования атеросклеротического процесса или его регресса.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы. *Аналитический вестник Совета Федерации Федерального собрания РФ*. 2015; 44: 9-18.
2. Яковина И.Н., Баннова Н.А., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Новые методы и модели оценки риска развития ишемической болезни сердца. *Анализ риска здоровью*. 2017; 3: 40-47. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.05
3. *Pooled Cohort Risk Assessment Equations. Predicts 10-year for a first atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event*. Режим доступа: <https://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx>. Дата обращения: 27.04.2019.
4. Zannad F., De Backer G., Graham I., Lorenz M., Mancia G., Morrow D. A., Wilhelmsen, L. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention – scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26(2): 163-174. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.01023.x
5. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(12): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115-126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
7. Packard R.R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. 2008; 54(1): 24-38. DOI: 0.1373/clinchem.2007.097360

8. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинная теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41(1): 106-116. DOI: 10.7868/S0131164615010026
9. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. Атеросклероз и эндотоксин. *Клиническая геронтология*. 2004; 10(7): 36-42.
10. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 70-76 с.
11. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Роль эндотоксина кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза. *Терапия*. 2015; 2(2): 19-27.
12. Yu L., Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018; 9874109. DOI: 10.1155/2018/9874109
13. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *J. Cell Proliferation*. 2017; 50: e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332
14. Костина Д.А., Покровская Т.Г., Мартынова О.В., Довгань А.П., Литвинова А.С. Роль метаболической эндотоксинемии в развитии сердечно-сосудистых и обменных заболеваний. *Научный результат*. 2015; 3: 164-171. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171
15. Munford RS. Endotoxemia – menace, marker, or mistake? *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(4): 687-698. DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-151R
16. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе. *Физиология человека*. 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138
17. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(3): 13-19. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19
18. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
19. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00448-9
20. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Салахов И.М., Теблов К.И., Яковлев М.Ю. Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(3): 55-61. DOI: 0031-2991.2015.03.55-61
21. Ярославская Е.И. Проблема определения сердечно-сосудистого риска на доклинической стадии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018; 3: 180-184.

References

1. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. [Circulatory system diseases and cardiovascular surgery in the Russian Federation. Status of problem]. *Analyticheskiy vestnik Soveta Federacii Federal'nogo sobraniya RF [Analytical Bulletin of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation]*. 2015; 44: 9-18. (in Russian)
2. Yakovina I.N., Bannova N.A., Kashtanova E.V., Polonskaia Ya.V., Ragino Yu.I. [New techniques and models for assessing ischemic heart disease risks]. *Analiz riska zdorov'u [Health risk analysis]*. 2017; 3: 40-47. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.05 (in Russian)
3. *Pooled Cohort Risk Assessment Equations. Predicts 10-year for a first atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event*. Available at: <https://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx>. Retrieved: 27.04.2019.
4. Zannad F., De Backer G., Graham I., Lorenz M., Mancia G., Morrow D. A., Wilhelmsen, L. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention – scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26(2), 163-174. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.01023.x

5. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(12): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115-126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
7. Packard R.R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry.* 2008; 54(1): 24-38. DOI: 0.1373/clinchem.2007.097360
8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Y. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(1): 106-116. DOI: 10.7868/S0131164615010026 (in Russian)
9. Konev Y.V., Lazebnik L.B., Yakovlev M.Y., Anikhovskaya I.A. [Atherosclerosis and endotoxin]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical Gerontology]*. 2004; 10(7): 36-42. (in Russian)
10. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media; 2013. 70-76. (in Russian)
11. Konev Y.V., Lazebnik L.B. [The role of endotoxin in the intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Terapiya [Therapy]*. 2015; 2(2): 19-27. (in Russian)
12. Yu L., Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018; 9874109. DOI: 10.1155/2018/9874109
13. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *J. Cell Proliferation.* 2017; 50: e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332
14. Kostina D.A., Pokrovskaya T.G., Martynova O.V., Dovgan A.P., Litvinova A.S. [Role of metabolic endotoxemia in the development of cardiovascular and metabolic diseases]. *Nauchnii rezultat [Scientific result]*. 2015; 3: 164-171. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171. (in Russian)
15. Munford RS. Endotoxemia – menace, marker, or mistake? *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(4): 687-698. DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-151R
16. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu., Erukidze G.G. [Prognostic Importance of the Indicators of Systemic Endotoxemia in Atherogenesis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(5): 543-551. DOI: 10.1134/S0131164619050138 (in Russian)
17. Pokusaeva D. P., Anikhovskaya I. A., Korobkova L. A., Yakovlev M. Yu. [Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2019; 63(3): 13-19. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.13-19 (in Russian)
18. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshev A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
19. Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(7): 1975-1981. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00448-9
20. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Salakhov I.M., Tebloev K.I., Yakovlev M.Yu. [Changes of endotoxin concentration in blood serum in patients with uncomplicated acute myocardial Q-infarction]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2015; 59(3): 55-61. DOI: https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.03.55-61 (in Russian)
21. Yaroslavskaya E.I. [Cardiovascular risk assessment in asymptomatic patients]. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urals [Medical science and education of the Urals]*. 2018; 3: 180-184. (in Russian)

Сведения об авторе:

Покусеева Дарья Павловна — аспирант лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; врач ультразвуковой диагностики ООО «Клинико-диагностическое общество»; <https://orcid.org/0000-0001-5960-451X>