

# Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии

М.Ю. Зубарева, И.В. Сергиенко✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Атеросклероз – это хроническое заболевание, являющееся основной причиной сердечно-сосудистых патологий. Воспаление – один из ключевых факторов в патогенезе атеросклероза и его осложнений. В обзоре приведены современные представления об иммунологических механизмах атерогенеза и биомаркерах воспаления, представлены доступные методы лечения хронического воспаления низкой интенсивности, а также информация об изучаемых перспективных направлениях фармакологической противовоспалительной терапии при атеросклерозе.

**Ключевые слова:** атерогенез, биомаркеры воспаления, противовоспалительная терапия, статины

**Для цитирования:** Зубарева М.Ю., Сергиенко И.В. Атеросклероз и воспаление: современные терапевтические стратегии. Consilium Medicum. 2024;26(1):31–39. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202642

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Atherosclerosis and inflammation: Current therapeutic strategies. A review

Marina Yu. Zubareva, Igor V. Sergienko✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

Atherosclerosis is a chronic condition that is the main underlying cause of cardiovascular disease. Inflammation is one of the key factors in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. This review explains an up-to-date understanding of the immunological mechanisms of atherogenesis and biomarkers of inflammation, as well as available treatments for low-intensity chronic inflammation. Information is provided on the perspective directions of anti-inflammatory therapy for atherosclerosis being studied.

**Keywords:** atherogenesis, inflammatory biomarkers, anti-inflammatory therapy, statins

**For citation:** Zubareva MYu, Sergienko IV. Atherosclerosis and inflammation: Current therapeutic strategies. A review. Consilium Medicum. 2024;26(1):31–39. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202642

## Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются глобальной проблемой здравоохранения, являясь одной из ведущих причин смертности и утраты здоровья [1, 2]. Более 150 лет прошло со времени, как Рудольф Вирхов предложил «воспалительную» теорию атеросклероза, в соответствии с которой первопричиной заболевания считалось механическое повреждение интимы сосуда с развитием ее проницаемости для клеточных элементов крови и воспалением в стенке сосуда (триада Вирхова) [3]. В последующем с развитием новых областей науки и накоплением экспериментальных данных сформирована концепция многофакторного воздействия на стенку сосуда, и в настоящее время атеросклероз определяется как заболевание, в основе которого лежит сочетание нарушения липидного обмена, воздействия поражающих эндотелий факторов и включения иммунологических механизмов с клеточным и гуморальным ответом. Таким образом, воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза и вносит свой вклад в структуру смертности от ССЗ [4, 5]. При этом специфические патогенетические механизмы

воспаления продолжают оставаться областью активных научных исследований. В последние десятилетия в крупных клинических, обсервационных и эпидемиологических исследованиях установлено, что системное воспаление увеличивает сердечно-сосудистый риск (ССР) как напрямую, так и опосредованно за счет усиления воздействия других факторов риска (ФР) [6]. К примеру, анализ базы данных, полученной на популяции в 2,3 млн человек, убедительно показал, что наличие ревматоидного артрита (РА) увеличивает ССР независимо от традиционных ФР [7].

Поскольку хроническое воспаление сосудов долгие годы не учитывалось в схемах лечения атеросклеротических заболеваний, основанных на контроле гиперхолестеринемии и повышенного артериального давления (АД), значимая часть пациентов подвержена неблагоприятным СС-событиям (ССС), несмотря на оптимизированный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и АД [8]. Однако в рекомендациях по профилактике и лечению атеросклероза остается неясным вопрос о клинической полезности оценки биомаркеров воспаления для определения остаточного воспалительного риска в повседневной

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сергиенко Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. лаб. фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: igorcardio@mail.ru

**Зубарева Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза, врач-кардиолог, липидолог ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Igor V. Sergienko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: igorcardio@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1534-3965

**Marina Yu. Zubareva** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2980-9167

практике. Появляющиеся противовоспалительные методы лечения АССЗ показывают многообещающие результаты в снижении ишемических осложнений среди групп высокого риска [5]. В данном обзоре описываются современное представление о роли воспаления в механизмах развития атеросклероза, существующие противовоспалительные вмешательства для улучшения клинических исходов и качества жизни пациентов с АССЗ и обсуждаются новые перспективные направления в терапии системного воспаления.

### Иммунные клетки, растворимые медиаторы и атеросклероз

Воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза, начиная с его начальных стадий (субклинический атеросклероз) и заканчивая его прогрессированием и в конечном счете возникновением осложнений (тромбоэмболических осложнений) [9] (рис. 1).

В последние десятилетия показано, что роль иммунной системы при развитии атеросклеротического поражения сосудов сложна и многогранна [10]. В процессе формирования атеросклеротического поражения стенки артерии между воспалительными иммунными, эндотелиальными (ЭК), гладкомышечными клетками (ГМК) сосудов и пенистыми клетками происходят сложные перекрестные взаимодействия.

Начало патологического процесса связано с поступлением липопротеинов в стенку артерии (интиму), их задержка и окислительная модификация вызывают повреждение эндотелия, запуская врожденные и адаптивные иммунные реакции [8]. Нейтрофилы, макрофаги, В-лимфоциты, Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе с помощью как проатерогенных, так и антиатерогенных сигнальных путей. Клетки врожденного иммунитета – это нейтрофилы и макрофаги, которые могут непосредственно фагоцитировать клетки при апоптозе, и их обломки. Они также играют роль в высвобождении цитокинов и других молекул, которые способствуют постоянной активации воспалительных каскадов и индуцируют ремоделирование сосудов [10]. При этом циркулирующие моноциты и макрофаги являются основными иммунными клетками, участвующими в атеросклеротическом процессе. Адаптивный иммунитет включает Т- и В-клетки – лимфоциты, которые могут распознавать специфические антигены и реагировать на них, формируя общий иммунный ответ на повреждение, а также тучные клетки. Т-лимфоциты регулируют выраженность воспалительного процесса в сформировавшейся атеросклеротической бляшке (АСБ) [10]. С одной стороны, регуляторные Т-клетки при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами) и продукцией противовоспалительных ингибирующих цитокинов (трансформирующего фактора роста  $\beta$  – ТФР- $\beta$ , интерлейкинов – ИЛ-35, 10) замедляют развитие атеросклеротического поражения. С другой стороны, индукция проатерогенных Т-хелперов – Тх1 и Тх17, продуцирующих интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-17, обостряет воспаление. В контексте атеросклероза этот воспалительный ответ может стать хроническим.

Активация иммунного каскада приводит к активации клеток (от моноцитов и лимфоцитов до пенистых клеток) и последующему высвобождению воспалительных цитокинов (медиаторов воспаления), таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и 1 $\beta$ , а также образованию активных форм кислорода (АФК) [11]. Они усиливают воспалительную реакцию, способствуя эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повышенной проницаемостью эндотелия, экспрессией молекул адгезии и снижением уровня оксида азота (NO) [8]. Эндотелиальная дисфункция способствует проникновению в интиму артерии циркулирующих моноцитов, а также Т-лимфоцитов, тромбоцитов и дендритных клеток. В стенке артерии моноциты плазмы дифферен-

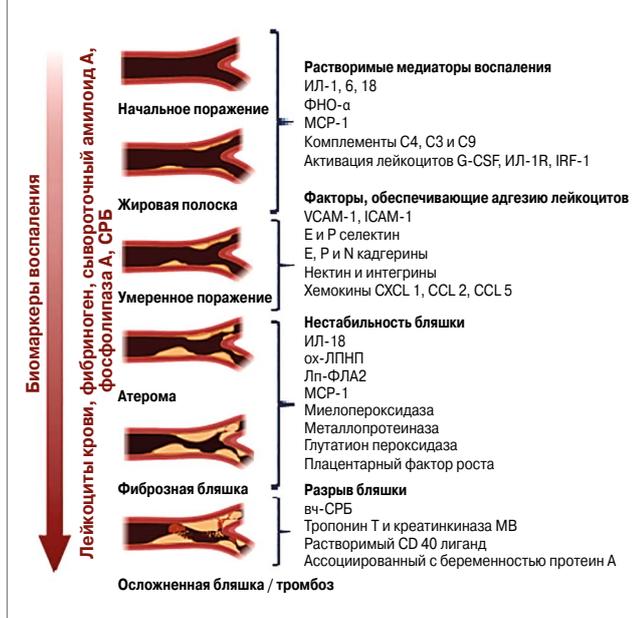
Рис. 1. Стадии развития АСБ (адаптировано из [8]).



цируются в макрофаги и, поглощая окисленные ЛПНП (оx-ЛПНП), начинают преобразовываться в пенистые клетки [12]. Эти клетки, в свою очередь, наряду с ГМК, продуцируют различные провоспалительные медиаторы, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), ИЛ-6 и С-реактивный белок (СРБ), усиливая воспалительную реакцию. Проникновение гладких мышц в интиму в процессе формирования атеромы приводит к образованию фиброзной оболочки АСБ. Однако дефектный эффероцитоз апоптотических пенистых клеток и снижение оттока холестерина способствуют прогрессированию атеросклеротического поражения. Кристаллы холестерина и оx-ЛПНП вызывают образование в макрофагах NLRP3 инфламмосомы (криопирин), которая активирует мощные медиаторы воспаления – цитокины ИЛ-1 $\beta$  и 18 [11]. Стимуляция толл-подобных рецепторов макрофагов модифицированными ЛПНП также способствует усугублению асептического воспаления бляшки, стимулируя выработку цитокинов, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), белков острой фазы, запуская порочный круг миграции лейкоцитов, дифференцировки макрофагов и образования пенистых клеток [8]. Механизмы повреждения после активации толл-подобных рецепторов сводятся к повышенной выработке АФК, метаболитов арахидоновой кислоты и дегрануляции лейкоцитов с выходом в ткани эластазы и протеолитических ферментов, что служит пусковым фактором для апоптотического каскада. В итоге на последней стадии формирования АСБ происходит ослабление ее фиброзной оболочки с формированием тонкой, склонной к разрыву фиброзной покрывки с повышенным содержанием воспалительных клеток. Профиль маркеров воспаления (медиаторов и факторов адгезии) на различных стадиях развития атеросклеротического поражения представлен на рис. 2.

Определение циркулирующих воспалительных биомаркеров в процессе атерогенеза позволяет дополнить современные представления о механизмах его формирования. В последние десятилетия существенный вклад в прогнозировании ССР достигнут именно в области изучения биомаркеров системного воспаления [11]. При этом некоторые маркеры в настоящее время применяются в клинической практике, в то время как другие в основном используются в научных исследованиях [13] (табл. 1).

**Рис. 2. Стадии развития атеросклероза и связанные с ними воспалительные биомаркеры (адаптировано из [8]).**



Наиболее изученным среди растворимых биомаркеров воспалительной реакции при атеросклерозе является высокочувствительный СРБ (вч-СРБ), который признан дополнительным независимым прогностическим ФР ССЗ [5]. Пороговым значением для повышенного риска ССЗ является уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л. В метаанализе 54 длительных проспективных исследований с участием более чем 160 тыс. человек без ССЗ в анамнезе величина риска развития серьезных неблагоприятных ССС (МАСЕ), связанная с повышением уровня вч-СРБ в крови, была сопоставима с риском при

повышении уровня общего холестерина или АД [14]. В другом крупном метаанализе 60 исследований (n=227 715 участников) по оценке количественной связи между уровнем СРБ и риском СС-осложнений (ССО) установлено, что повышение уровня СРБ на 1 мг/л увеличивает риск развития ССО (ССЗ, инсульта, ишемической болезни сердца – ИБС) на 18% [15]. Более того, в целом ряде эпидемиологических и клинических исследований показана взаимосвязь повышенного уровня вч-СРБ с риском развития повторных ССС [16–21]. Так, в крупном когортном исследовании у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда – ИМ (n=17 464) повышенный уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л достоверно увеличивал риск МАСЕ (ИМ, ишемической инсульт – ИИ или СС-смерть) на 28% и смерти от всех причин на 42% [20]. В объединенном анализе исследований PROMINENT, REDUCE-IT и STRENGTH, включавшем более 31 тыс. пациентов, изучены уровни вч-СРБ и ХС-ЛПНП как предикторы основных неблагоприятных ССС, общей и СС-смертности [21]. Результаты исследования показали, что у пациентов, принимающих статины, уровень вч-СРБ может быть лучшим маркером в прогнозировании риска будущих ССО и смерти, чем уровень ХС-ЛПНП. При этом уровень вч-СРБ < 1 мг/л отражает низкий риск ССЗ, а уровень СРБ > 3 мг/л – высокий.

По данным клинических работ также установлено, что повышенный уровень другого оцениваемого на практике маркера воспаления – ИЛ-6 – взаимосвязан с развитием и тяжестью АССЗ (ИБС, нестабильной стенокардии – НС, сердечной недостаточности – СН), возможностью повторных ССО и увеличением общей и СС-смертности [22–25]. К примеру, у пациентов со стабильной ИБС повышение уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл приводит к увеличению относительного риска ИМ или внезапной смерти на 70% [22]. Кроме того, ИЛ-6 был причинно связан с повышенным ССР в соответствии с менделевской рандомизацией [26].

С учетом того, что современные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике включают хроническое

**Таблица 1. Биомаркеры воспаления в патогенезе атеросклероза**

Название	Провоспалительные свойства
вч-СРБ	Рост и дестабилизация АСБ посредством привлечения и активации циркулирующих Мнц, усиления дисфункции ЭК, активации системы комплемента и ремоделирования внеклеточного матрикса
ИЛ-6	Координирует начало развития атеросклеротического поражения (в т.ч. пролиферацию и дифференцировку Лфц), активирует выработку хемокинов (МСР-1) и экспрессию ICAM-1, индуцирует синтез ОФБ в гепатоцитах, значимо повышает концентрацию ЦОГ-2, ИЛ-1β и пролиферацию ГМК
ФНО-α	Ключевой медиатор формирования и роста АСБ, запускает каскад провоспалительных сигналов, индуцирует образование молекул адгезии, способствует деградации коллагена и внеклеточного матрикса, значительно ослабляя структуру АСБ, индуцирует апоптоз в миоцитах и ЭК
ИЛ-1β	Мощный медиатор воспаления, активирует Нф и Лфц, стимулирует синтез ОФБ, активирует экспрессию молекул адгезии, повышает хемотаксис, выработку ФНО-α и ИЛ-6
МСР-1	Стимулирует миграцию и инфильтрацию Мнц и Т-Лфц в АСБ, увеличение концентрации в плазме крови свидетельствует о первых признаках патологических изменений сосудов
ММП-9	Маркер нестабильности и деструкции АСБ, способствует ослаблению фиброзной капсулы и дестабилизации АСБ
РАРР-А	Маркер нестабильности и деструкции АСБ из семейства ММП
Фракталин (CX3CL1)	Регулирует миграцию и адгезию лейкоцитов, потенцирует пролиферацию и миграцию ГМК, неоангиогенез, прогностический маркер для пациентов со стабильной стенокардией и гемодинамически значимым стенозом КА
PIGF	Маркер нестабильности АСБ и неоангиогенеза, способствует притоку Мфг в АСБ
Неоптерин	Маркер активации макрофагально-моноцитарной системы, повышение уровня связано с прогрессирующим атеросклерозом и нестабильностью АСБ
Миелопероксидаза	Катализатор образования АФК, дестабилизирует АСБ, способствует формированию и росту АСБ
Растворимый лиганд CD-40	Активирует синтез молекул клеточной адгезии, продукцию цитокинов, хемокинов, ММП, что ведет к дестабилизации АСБ, маркер активации тромбоцитов, концентрация коррелирует с размерами липидного ядра АСБ
ИНФ-γ	Увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии и ММП, стимулирует накопление ЛПНП в макрофагах, триггер образования АФК, ингибирует синтез коллагена и эластина в ГМК стенок сосуда, что приводит к повреждению и дестабилизации АСБ
VCAM-1, ICAM-1	Маркер нестабильности АСБ, привлечение моноцитов и макрофагов в АСБ
Lp-PLA2	Маркер нестабильности АСБ, продуцирует лизофосфатидилхолин-хемоаттрактант для Мнц и Т-Лфц, стимулятор экспрессии молекул адгезии и цитокинов, индуктор миграции ГМК, фактор дисфункции эндотелия

Примечание. Мнц – моноциты, Мфг – макрофаги, Лфц – лимфоциты, Нф – нейтрофилы, ОФБ – острофазовые белки, КА – коронарные артерии, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа, VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, РАРР-А – ассоциированный с беременностью плазменный белок А, PIGF – плацентарный фактор роста, Lp-PLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, ИНФ-γ – интерферон γ.

**Таблица 2. Влияние статинов на медиаторы воспаления при атерогенезе (адаптировано из [28])**

Стадии атеросклероза	Клетки-мишени	Эффекты	Медиаторы
Начальное поражение	Эндотелиоциты	↓адгезия	↓VCAM-1, ICAM-1, селектины, фВ
		↑вазореактивность	↓ЭТ-1, НАДФ-оксидаза, АФК ↑eNOS, СОД, TRX-1
	Моноциты	↓привлечение клеток воспаления	↓LFA-1, MAC-1, MCP-1
	Пенистые клетки	↓образование пенистых клеток	↓PPAR $\gamma$ , ABCA1
Стабильная или осложненная АСБ	Эндотелиоциты	↓активация сосудов	↓АФК, молекулы адгезии
		↓тромбоз	↓фВ, CD39, экзоцитоз
	Тромбоциты	↓реактивность тромбоцитов	↓Лиганд CD40L, TXA2 ↑eNOS
	ГМК сосудов	↓ремоделирование матрикса	↓ММП, катепсины ↑TIMP-1
		↓миграция	↑каспазы, CDKN1B
	Моноциты-лимфоциты	↓взрыв воспаления	↓NF- $\kappa$ B, ИЛ-1, 6, 8, ФНО- $\alpha$ , RANTES, sCD40L, ЦОГ-2, MMP ↑ИЛ-10, ТФР- $\beta$
	Моноциты	↓провоспалительная активация	↓M1, NF- $\kappa$ B, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$
			↓M2, ИЛ-10, ТФР- $\beta$
Лимфоциты	↓активация лимфоцитов	↓Th1, Th17 ↑T <sub>reg</sub> , Th2, FOXP3	

Примечание. ЭТ-1 – эндотелин-1, НАДФ-оксидаза – никотинамиддениндинуклеотидфосфатоксидаза, фВ – фактор Виллебранда, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, СОД – супероксиддисмутаза, TRX-1 – тиоредоксин-1, LFA-1 (lymphocyte-function-associated antigen-1) – антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов 1, MAC-1 (macrophage receptor-1) – макрофагальный рецептор-1, PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) –  $\gamma$ -рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, ABCA1 (ATP-binding cassette transporte) – АТФ-связывающий кассетный транспортер, CD40L – лиганд CD40L, TXA2 (thromboxane A2) – тромбоксан А2, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, CDKN1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) – ингибитор циклинзависимой киназы 1B, NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) – нуклеарный фактор каппа-би, RANTES – Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – цитокин А5, sCD40L – растворимая форма лиганда CD40, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, М1 – макрофаги 1-го типа, М2 – макрофаги 2-го типа, Th – Т-хелперы, T<sub>reg</sub> – регуляторные Т-клетки, FOXP3 (forkhead box P3) – фактор транскрипции FOXP3.

воспаление в качестве независимого ФР ССЗ, определение уровней биомаркеров воспаления может быть применено для выявления пациентов с остаточным воспалительным риском и разработки соответствующих терапевтических стратегий. Доступные методы медикаментозного лечения хронического воспаления низкой интенсивности и изучаемые перспективные направления представлены далее.

**Фармакологическая противовоспалительная терапия при атеросклерозе**

**Гиполипидемические препараты**

Статины или ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – основная группа лекарственных препаратов, которая значимо снижает уровень ХС-ЛПНП, замедляет прогресс атеросклероза, эффективна в первичной и вторичной профилактике АССЗ и их осложнений, в том числе у больных старше 70 лет и при заболеваниях, сочетающихся с развитием атеросклероза (артериальной гипертонии, сахарном диабете и др.). По результатам крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением статинов показано достоверное снижение СС и общей смертности независимо от пола, возраста и исходного уровня холестерина крови [5]. Кроме того, статины обладают целым рядом противовоспалительных свойств, в том числе прямо не связанных с их гиполипидемическим эффектом [27]. В ЭК статины модулируют различные внутриклеточные пути воспаления посредством своего влияния на метаболизм мевалоната или путем прямого воздействия на факторы транскрипции, в том числе стимулируя экспрессию eNOS (endothelial nitric oxide synthase – эндотелиальная синтаза оксида азота), фактора защиты эндотелия. Это приводит к повышению синтеза NO, снижению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, протромботических медиаторов и металлопротеиназ. В целом терапия статинами ингибирует адгезию и проницаемость ЭК при одновременном снижении миграции лейкоцитов [27]. Статины также сохраняют эффективность эндогенной антиоксидантной

системы, противодействуя окислению ЛПНП и активации инфламмосомы NLRP3. Цитокины, высвобождаемые макрофагами и лимфоцитами, также способствуют пролиферации ГМК, деградации коллагена и тромбозу [13]. Статины ингибируют экспрессию и активности этих цитокинов. Результаты экспериментальных работ по оценке количества ГМК и коллагена в АСБ показали, что терапия аторвастатином эффективно снижает количество ГМК, одновременно стимулируя синтез коллагеновых волокон [13]. Таким образом, статины могут способствовать стабильности АСБ, ингибируя пролиферацию, миграцию и апоптоз ГМК и повышая секрецию коллагена. Более подробно механизм воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на медиаторы воспаления и клетки при различных стадиях атеросклеротического поражения приведен в табл. 2.

В целом противовоспалительные плейотропные эффекты статинов при атеросклеротическом поражении документированы многочисленными экспериментальными и клиническими работами, свидетельствующими о том, что статины могут оказывать значимое противовоспалительное действие независимо от снижения уровня липидов и даже при отсутствии гиперхолестеринемии [5, 29, 30]. Более того, согласно современным терапевтическим рекомендациям, среди всех кардиотропных препаратов статины рассматриваются как препараты 1-й линии при лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе с целью уменьшения воспаления) [5, 7]. Данные ретроспективного анализа РКИ подтверждают обусловленное статинами снижение ССР при аутоиммунных заболеваниях [31]. К примеру, у пациентов с РА регулярный прием статинов ассоциируется со снижением риска ИМ на 25%, ССО – на 20–55%, общей смертности – на 57%. Отмена статинов у больных РА более чем на 3 мес ассоциируется с увеличением риска ИМ на 60% и общей смертности на 79% [32].

Как отмечалось выше, универсальный механизм действия статинов – это ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Однако, как и препараты любого фармакологического класса, статины существенно различаются между собой по эффективности,

химическим, физическим и фармакокинетическим характеристикам. Так, статины можно разделить на гидрофильные и липофильные молекулы в зависимости от их способности растворяться в воде или липидсодержащих веществах [33]. Липофильные статины легко проникают в клетки путем пассивной диффузии через мембраны, в результате чего широко распределяются в различных тканях, реализуя более выраженные терапевтические эффекты. Противовоспалительное действие также считается класс-эффектом для статинов. При этом липофильные статины оказывают большую противовоспалительную активность по уменьшению образования комплекса NLRP3 по сравнению с гидрофильными статинами [30]. По результатам метаанализа исследований при хронической СН (19 исследований, 6214 пациентов) показано преимущество липофильных статинов в воздействии на фракцию выброса левого желудочка ( $p < 0,001$ ), на уровень мозгового натрийуретического пептида ( $p < 0,001$ ), вч-СРБ ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ) [34]. В метаанализе 2016 г. (13 исследований, 10 966 пациентов) статины с липофильными молекулами имели преимущество перед розувастатином в снижении риска общей смертности на 50% ( $p = 0,01$ ), кардиоваскулярной смерти – на 39% ( $p = 0,009$ ), госпитализации по поводу хронической СН – на 48% ( $p = 0,0005$ ) [35].

Аторвастатин – наиболее эффективное гиполипидемическое средство, в дозах 10–80 мг снижающее концентрацию ХС-ЛПНП на 41–61% и имеющее липофильные свойства молекулы, в отличие от гидрофильного розувастатина\*. Оригинальный аторвастатин (Липримар®) – наиболее изученный статин в мире, как в первичной, так и во вторичной профилактике. Обладает наибольшей доказательной базой (более 400 РКИ с участием более 80 тыс. пациентов) в отношении клинических исходов в различных популяциях больных: с артериальной гипертензией (ASCOT-LLA), сахарным диабетом 2-го типа (CARDS), с острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМ (PROVE-IT, MIRACL, ARMYDA-ACS), хронической ИБС (TNT, GREACE), у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ИИ (SPARCL) и др. [36]. Результаты этих исследований внесли значимый вклад в формирование и изменение рекомендаций по профилактике ССО и лечению атеросклероза. Липофильность, а также длительный период полужизни и наличие активных метаболитов обеспечивают мощный противовоспалительный потенциал аторвастатина.

По результатам нескольких клинических исследований показан дозозависимый эффект аторвастатина в снижении уровня вч-СРБ и ИЛ-6 [37–41]. К примеру, в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects,  $n = 339$ ) у пациентов с документально подтвержденной ИБС показан дозозависимый эффект аторвастатина в отношении вч-СРБ [37]. Через 5 нед в группе терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут снижение уровня вч-СРБ составило 25,0% от исходного, в группе 80 мг/сут – 36,4% ( $p < 0,01$ ). Данные различия сохранились и через 26 нед терапии: 24,3 и 57,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Двойные целевые показатели вч-СРБ  $< 2$  мг/л и ХС-ЛПНП  $< 1,81$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл) были достигнуты у большей доли пациентов в группе 80 мг по сравнению с группой 10 мг (55,6% против 13,5%;  $p < 0,001$ ). При этом снижение уровня вч-СРБ при терапии аторвастатином не зависело от исходного уровня ХС-ЛПНП или его динамики. В исследовании M. Gavazzoni и соавт. включено 52 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, рандомизированных к приему аторвастатина 80 и 20 мг/сут [41]. Исходно группы по уровню ИЛ-6 не различались. Через 1 мес терапии уровень ИЛ-6 был значимо ниже в группе аторвастатина 80 мг/сут ( $1,12 \pm 0,93$  пг/мл против  $3,13$  пг/мл;  $p = 0,03$ ).

Положительное дозозависимое воздействие аторвастатина на уровень СРБ, MMP-9 и толщину фиброзной покрышки АСБ показано у пациентов с НС в исследовании EASY-FIT (Effect of AtorvaStatin therapY on Fibrous cap Thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography,  $n = 70$ ) [42]. Пациенты были рандомизированы к терапии аторвастатином в дозе 20 или 5 мг/сут. Состояние фиброзной покрышки АСТ оценивалось методом оптической когерентной томографии исходно и через 12 мес терапии. По сравнению с группой аторвастатина 5 мг/сут увеличение толщины фиброзной покрышки достоверно чаще наблюдалось в группе аторвастатина 20 мг/сут (17 и 69% соответственно;  $p < 0,001$ ). При этом увеличение толщины фиброзной покрышки коррелировало со снижением уровней ХС-ЛПНП ( $R = -0,450$ ;  $p < 0,001$ ), вч-СРБ ( $R = -0,276$ ;  $p = 0,033$ ) и MMP-9 ( $R = -0,502$ ;  $p < 0,001$ ).

Наибольший интерес для сравнения влияния отдельных статинов на течение атеросклероза представляют результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin,  $n = 1385$ ), в рамках которого сравнивались возможности влияния аторвастатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 40 мг/сут на течение коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [43]. В исследование длительностью 104 нед включались пациенты, имевшие стеноз от 20 до 50% хотя бы одной коронарной артерии. На заключительном визите в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ХС-ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и более высокий уровень ХС-ЛПВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л соответственно ( $p = 0,01$ ). Несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в уменьшении объема АСБ не выявлено. Регресс атеросклероза также наблюдался с одинаковой частотой: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% пациентов, получавших розувастатин ( $p = 0,07$ ).

Положительное воздействие аторвастатина на уровень СРБ, сопряженное со снижением риска ССО, продемонстрировано в ряде клинических исследований. Анализ данных исследования MIRACL показал возможность интенсивной терапии аторвастатином (80 мг) эффективно – на 50% – снизить риск развития мозгового инсульта у больных с ОКС [5]. Одним из объяснений этого феномена может служить снижение (на фоне лечения аторвастатином) провоспалительных маркеров СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), которые ассоциируются с повышенным риском мозгового инсульта.

По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT уменьшение риска ССО и снижение скорости прогрессирования атеросклероза у больных с ИБС были достоверно связаны с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и СРБ [44]. При этом кумулятивный риск смерти вследствие СС-причин и нефатальных случаев ИМ был сопоставим среди больных, достигших в процессе наблюдения оптимального уровня ХС-ЛПНП, но не достигших уровня СРБ ниже 2 мг/л, по отношению к больным с противоположными результатами (т.е. достигшим оптимального уровня СРБ, но не целевого уровня ХС-ЛПНП). Следовательно, для улучшения прогноза пациентам с ИБС одинаково важно достижение как целевого уровня ХС-ЛПНП, так и оптимального показателя СРБ.

Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе противовоспалительного эффекта аторвастатина в замедление прогрессирования атеросклероза. В целом, несмотря

\*Аторвастатин – наиболее эффективное гиполипидемическое средство с липофильным свойством молекулы, в дозах 10–80 мг снижающее концентрацию ХС-ЛПНП.

на то что действующие рекомендации по первичной и вторичной профилактике ССЗ ориентированы на снижение прежде всего липидных показателей крови, а не уровня СРБ, исследования показывают, что применение статинов с сопутствующим снижением этого уровня связано с улучшением прогноза пациентов.

Что касается возможных противовоспалительных эффектов препаратов других гиполипидемических групп, то следует отметить, что снижение количества МАСЕ, наблюдаемое в клинических исследованиях этих фармацевтических средств, в первую очередь обусловлено их способностью снижать уровень ХС-ЛПНП. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить механизмы и значение их противовоспалительных эффектов [13].

#### **Другие противовоспалительные средства**

Текущие исследования в этой быстро развивающейся области продолжают выявлять противовоспалительные лекарства с эффективным антиатерогенным действием. Препараты с выявленными значимыми клиническими эффектами в терапии ССЗ представлены далее.

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к ИЛ-1 $\beta$ , ключевому цитокину воспаления, сопровождающему атеросклероз [13]. В РКИ под названием CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) 10 тыс. пациентов с перенесенным ИМ и уровнем вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л получали канакинумаб в дозах 5, 150, 300 мг или плацебо 1 раз в 3 мес подкожно [45]. Оценивалась эффективность канакинумаба во вторичной профилактике ССО по частоте МАСЕ (СС-смерть, нефатальный инфаркт или инсульт). Медиана наблюдения составила 3,7 года. В ходе исследования во всех трех группах канакинумаба наблюдалось значимое дозозависимое снижение показателей вч-СРБ на 26–41% и ИЛ-6 на 25–43% по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$  для всех сравнений).

При этом динамика уровня липидов по сравнению с исходным отсутствовала. При комбинировании групп терапии в дозе 150 и 300 мг по сравнению с группой плацебо пациенты, получавшие канакинумаб, демонстрировали достоверное снижение относительного риска МАСЕ на 15% независимо от пола, курения, уровня липидов. При объединенном анализе первичной и вторичной конечных точек терапия канакинумабом в дозе 150 мг способствовала снижению относительного риска ИМ, инсульта, приступов стенокардии, СС-смерти и госпитализации с НС, требующей чрескожного коронарного вмешательства, на 17% ( $p < 0,005$ ). Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых на фоне лечения уровень вч-СРБ был ниже 2 мг/л, наблюдалось значимое снижение частоты МАСЕ на 25% ( $p < 0,0001$ ) [45]. Обращает на себя внимание тот факт, что смертность от рака при применении канакинумаба была значимо ниже, чем при применении плацебо. Эти результаты свидетельствуют о потенциале противовоспалительной терапии, направленной на ИЛ-1 $\beta$ , для снижения риска ССО. Однако по показателю общей летальности группы пациентов, получавших канакинумаб и плацебо, достоверно не отличались ( $p = 0,31$ ). Более того, в группах, принимавших канакинумаб, наблюдался более высокий процент смертельных инфекций / сепсиса, чем в группе плацебо (частота 0,31 случая против 0,18 случая на 100 человеко-лет;  $p = 0,02$ ). В настоящее время использование этого препарата не получило широкого развития в практике в связи с большей частотой фатальных инфекций и высокой стоимостью.

Применение другого ингибитора ИЛ-1 – анакинры (антагониста рецептора ИЛ-1) изучено в исследовании VCU-ART3 [46]. В этом РКИ пациентам ( $n = 99$ ) с острым ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) были назначены подкожные инъекции анакинры 100 мг 1 или 2 раза в сутки либо плацебо в течение 2 нед. По данным исследования

уровни вч-СРБ были значимо снижены при приеме анакинры по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). При оценке через 12 мес случаи смерти или впервые возникшей СН, а также смерти и госпитализации по поводу СН были достоверно ниже при приеме анакинры по сравнению с плацебо (9,4% против 25,7%;  $p = 0,046$  и 0% против 11,4%;  $p = 0,011$ ). При этом частота серьезных инфекций между группами терапии и плацебо не отличалась. По данным исследования блокада ИЛ-1 у пациентов с STEMI может уменьшить системную воспалительную реакцию и привести к улучшению клинических результатов в дальнейшем.

Зилтвекимаб как новое моноклональное человеческое антитело, ингибитор лиганда ИЛ-6, активно изучается в качестве потенциального варианта лечения атеросклеротических заболеваний. В РКИ II фазы RESCUE включены пациенты ( $n = 264$ ) с хронической болезнью почек и повышенным уровнем СРБ не менее 2 мг/л [47]. Применение зилтвекимаба в дозах 7,5, 15 или 30 мг 1 раз в 4 нед подкожно в течение 24 нед продемонстрировало его статистически значимую дозозависимую эффективность в снижении уровня СРБ и других биомаркеров воспаления и тромбоза, включая фибриноген, сыровороточный амилоид А, гаптоглобин, секреторную фосфолипазу А2 и липопротеин (а), без каких-либо существенных побочных эффектов. Важно отметить, что снижение высокочувствительного СРБ (от 77 до 92%) было заметно больше, чем в исследовании CANTOS с использованием ингибитора ИЛ-1 $\beta$ . Эти результаты послужили предпосылкой для исследования ZEUS – крупномасштабного исследования СС-исходов по изучению влияния зилтвекимаба на пациентов с хронической болезнью почек, ССЗ и повышенным уровнем вч-СРБ. Если безопасность и эффективность зилтвекимаба будут подтверждены в более крупных долгосрочных исследованиях, он может послужить возможному прорыву в устранении остаточного воспалительного риска при АССЗ.

Колхицин является иммуномодулятором, который подавляет воспаление путем ингибирования миграции и дегрануляции нейтрофилов (в т.ч. снижения высвобождения ИЛ-1 $\beta$ ) и способствует деградации коллагена путем стимуляции активности коллагеназы [13]. Его применение ранее одобрено при различных воспалительных заболеваниях (подагре, перикардите и др.). В последние годы оценивается его противовоспалительный эффект при атеросклеротических ССЗ, чему способствуют широкая доступность, низкая стоимость и приемлемый профиль побочных эффектов препарата. В нескольких клинических исследованиях оценивались эффективность и безопасность колхицина у пациентов с различным течением ИБС [48–50]. В РКИ LoDoCo пациентам со стабильной ИБС ( $n = 532$ ), принимавшим ацетилсалициловую кислоту (и/или клопидогрел) и статины, был назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут. Средний период наблюдения был 3 года [48]. Первичная комбинированная конечная точка определялась как частота ОКС, внебольничной остановки сердца или ИИ. Результаты исследования показали, что колхицин, назначаемый в дополнение к стандартным методам вторичной профилактики при ИБС, эффективен в профилактике ССО ( $p < 0,001$ ). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LoDoCo2 пациенты со стабильной ИБС ( $n = 5552$ ) принимали терапию колхицином по 0,5 мг в день [49]. Первичной конечной точкой была комбинация СС-смерти, ИМ, ИИ или коронарной реваскуляризации. Медиана наблюдения составила около 30 мес. При медиане наблюдения 29 мес колхицин снизил относительный риск развития первичной конечной точки на 31% ( $p < 0,001$ ) без существенных побочных эффектов. Однако в этом исследовании в группе колхицина обнаружена отчетливая тенденция к увеличению смертности от не СС-причин: 0,7 случая против 0,5 случая на 100 пациенто-лет; отношение шансов (ОШ) 1,51, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,99–2,31, что требует дальнейшего изучения. В COLCOT, единственное крупное РКИ для оценки



клинических эффектов терапии колхицином в дозе 0,5 мг/сут после ОКС, были включены пациенты (n=4745), перенесшие ИМ в течение предыдущих 30 дней [50]. Первичная комбинированная конечная точка была определена как время до одного из следующих событий: СС-смерть, остановка сердца, ИМ, инсульт или срочная госпитализация по поводу НС, требующей коронарной реваскуляризации. Продолжительность наблюдения составила 23 мес. Частота первичной комбинированной конечной точки была значимо ниже в группе колхицина, чем в группе плацебо (5,1% против 7,1%;  $p=0,004$ ). В первую очередь этот благоприятный эффект достигался за счет снижения частоты инсульта (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,10–0,70) и экстренных госпитализаций в связи с НС, требующей реваскуляризации (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,31–0,81). Различия по частоте СС-смерти, остановок кровообращения и ИМ не достигли статистической значимости. Другие нежелательные явления были также схожими в обеих группах, за исключением тошноты, метеоризма и пневмонии, частота которых была значимо выше в группе колхицина. В целом исследование показало, что колхицин эффективно снижает риск первых ишемических ССО по сравнению с плацебо. Отсутствие контроля маркеров воспаления в вышеперечисленных исследованиях не позволило оценить, насколько влияние колхицина на конечные точки обусловлено его противовоспалительным действием. В российских и международных рекомендациях по СС-профилактике указано, что в качестве вторичной профилактики ССЗ может быть рассмотрено назначение колхицина в низкой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки), особенно при неоптимальном контроле других ФР или при повторных ССО на фоне оптимальной терапии, Пь А [5]. Однако, учитывая побочные эффекты, связанные с применением колхицина (непереносимость со стороны пищеварительной системы, миалгии и пневмония), преимущества и риски его применения следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Возможность использования колхицина в повседневной практике еще предстоит установить на основании дальнейших клинических исследований. В этом числе будут интересны результаты двух текущих крупномасштабных исследований: CONVINCE по оценке применения колхицина у пациентов с перенесенным ИИ или транзиторной ишемической атакой и CLEAR SYNERGY (n=6440), в котором изучаются эффективность и безопасность колхицина и спиронолактона у пациентов с ИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [13].

## Заключение

Принимая во внимание роль воспаления в патогенезе атеросклероза, оно представляет собой оптимальную мишень для снижения риска ССЗ. Определение вклада фактора воспаления в развитие клинических проявлений АССЗ привело к растущему интересу к разработке противовоспалительных методов лечения. Этому способствует выявление новых терапевтических мишеней воспаления, направленных на предупреждение развития атеросклеротических поражений, и связанных с ним сердечных осложнений. Многообещающим направлением является терапия на основе мРНК, которая позволяет точно воздействовать на определенные гены и обладает большим потенциалом для терапии. Для достижения оптимального соотношения затраты/эффективности важен поиск лекарств с приемлемой стоимостью, широкой доступностью и минимальными побочными эффектами. Комбинированное применение агрессивной терапии в снижении уровня ХС-ЛПНП и активности воспаления также может стать новым стандартом лечения большинства пациентов с атеросклерозом. При этом терапия статинами, которые являются экономически эффективными препаратами с приемлемым профилем безопасности, по-прежнему остается основным медикаментозным вмешательством при атеросклерозе благодаря ее иммуномодулирующему и гиполипидемическому эффектам.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that have no competing interests.

**Вклад автора.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке компании «Виатрис». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Viatrix. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

## Литература/References

- Murray CJL, Afshin A, Alam T, et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2361–71. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.005
- Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045–51. DOI:10.1161/ATVBAHA.108.179705
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95. DOI:10.1056/NEJMra043430
- Бойцов СА, Порогова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
- Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular Disease Risk in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Recommendations for Clinical Practice. *Heart*. 2022;108:73–9. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316378
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17–28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
- Attiq A, Afzal S, Ahmad W, Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176338. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176338
- Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, Platelets and Thrombosis in Acute Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74. DOI:10.1177/2048872612441582
- Laera N, Malerba P, Vacanti G, et al. Impact of Immunity on Coronary Artery Disease: An Updated Pathogenic Interplay and Potential Therapeutic Strategies. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2128. DOI:10.3390/life13112128
- Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1082. DOI:10.3390/ijms25021082
- Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. OxLDL-induced IL-1 beta secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation. *Inflamm Res*. 2014;63(1):33–43. DOI:10.1007/s00011-013-0667-3
- Waksman R, Merdler I, Case BC, et al. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*. 2024;20(1):32–44. DOI:10.4244/EIJ-D-23-00606
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-Reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *Lancet*. 2010;375:132–40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7
- Yang X, Zhang D, Zhao Y, et al. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2021;35(12):1149–58. DOI:10.1038/s41371-021-00546-z
- Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7
- Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1783–93. DOI:10.1038/s41440-019-0293-8
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI:10.4244/EIJY15M07\_04
- Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, et al. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e012638. DOI:10.1161/JAHA.119.012638

20. Quispe R, Michos ED, Martin SS, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e013600.
21. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet.* 2023;401:1293-301.
22. Walter J, Tanglay Y, du Fay de Lavallaz J, et al. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019;275:20-5.
23. Yang C, Deng Z, Li J, et al. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2690. DOI:10.6061/clinics/2021/e2690
24. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis A 9-Year Follow-Up Study. *Stroke.* 2014;45:2924-2929.
25. Held C, White HD, Stewart RAH, et al; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. DOI:10.1161/JAHA.116.005077
26. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DL, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-24. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60110-X
27. Zhao L, Ma D, Wang L, et al. Metabolic changes with the occurrence of atherosclerotic plaques and the effects of statins. *Front Immunol.* 2023;14:1301051. DOI:10.3389/fimmu.2023.1301051
28. Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherogenesis: A review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;122:105735. DOI:10.1016/j.biocel.2020.105735
29. Jain MK, Ridker PM. Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:977-87. DOI:10.1038/nrd1901
30. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(2):175-99. DOI:10.1007/s12016-020-08791-9
31. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2836-46. DOI:10.1002/art.34524
32. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1020-4. DOI:10.1136/ard.2010.142455
33. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999;84(3):413-28. DOI:10.1016/S0163-7258(99)00045-5
34. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac Function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(6):338-46. DOI:10.1111/1755-5922.12150
35. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(2):177-88. DOI:10.1007/s10557-015-6636-z
36. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(2):6-29 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, RUSSIA) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(2):6-29 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
37. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative AtorvastatinPleiotropic effects) study. *Clin Ther.* 2008;30(12):2298-313. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.12.023
38. Liu Z, Joerg H, Hao H, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother.* 2016;50(9):725-33. DOI:10.1177/1060028016654722
39. Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2016;222:22-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.140
40. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin re-load in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac emergency surgery. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):678-84. DOI:10.1097/MCA.0000000000000143
41. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3425-34. DOI:10.2147/DDDT.S135173
42. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2207-17. DOI:10.1016/j.jacc.2014.08.045
43. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PH, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87. DOI:10.1056/NEJMoa1110874
44. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1644-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.080
45. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; Glynn RJ CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
46. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. DOI:10.1161/JAHA.119.014941
47. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 Inhibition with Ziltivekimab in Patients at High Atherosclerotic Risk (RESCUE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet.* 2021;397:2060-9. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00520-1
48. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10.
49. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372
50. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU