

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ СТАТИНОВ НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКУЮ БЛЯШКУ

Чаулин А.М.^{1,2}, Ваньков В.А.¹, Григорьева Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Атеросклероз является патологической основой многих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца и ее основных клинических форм, в частности стенокардии и инфаркта миокарда, а также транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, заболеваний периферических артерий, аневризм). Основным морфологическим субстратом атеросклероза служит атеросклеротическая бляшка. Ряд современных методов оценки качественного и количественного состава атеросклеротической бляшки сделали возможным проводить подробную углубленную оценку изменений бляшки, что играет важную роль в ранней диагностике, оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий и прогноза пациентов. Цель данной статьи – выявить влияния основных гиполипидемических препаратов (статинов) на атеросклеротическую бляшку и обсудить возможные механизмы. По результатам проведенного анализа литературы выявлено, что статины оказывают положительное влияние на морфологию бляшки: обуславливают стабилизацию и регрессию бляшки, уменьшение воспаления в толще бляшки. В основе благоприятного влияния статинов на атеросклеротическую бляшку лежат гиполипидемические (снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) и плеiotропные эффекты статинных препаратов (улучшение сосудистого тонуса, снижение окислительного стресса и уровней воспалительных медиаторов, угнетение агрегационной активности тромбоцитов, а также снижение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов). Благоприятное влияние статинов на атеросклеротическую бляшку сопровождается снижением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшением прогноза пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, атеросклеротическая бляшка, статины.

MODERN IDEAS ABOUT THE EFFECT OF STATINS ON ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Chaulin A.M.^{1,2}, Vankov V.A.¹, Grigorieva Yu.V.¹

¹FGBOU HE «Samara state medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ "Samara regional clinical cardiology dispensary", Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

Atherosclerosis is the pathological underlying cause of many cardiovascular diseases (coronary heart disease and its main clinical forms, in particular angina and myocardial infarction, as well as transient ischemic attacks, ischemic stroke, peripheral artery diseases, aneurysms). The main morphological substrate of atherosclerosis is an atherosclerotic plaque. A number of modern methods for assessing the qualitative and quantitative composition of atherosclerotic plaque have made it possible to conduct a detailed in-depth assessment of plaque changes, which plays an important role in early diagnosis, evaluation of the effectiveness of therapeutic and preventive measures and prognosis of patients. The purpose of this article is to identify the effects of the main lipid-lowering drugs (statins) on atherosclerotic plaque and discuss possible mechanisms. According to the results of the literature analysis, it was revealed that statins have a positive effect on the morphology of the plaque: stabilization and regression of the plaque, reduction of inflammation in the thickness of the plaque. The beneficial effect of statins on atherosclerotic plaque is based on hypolipidemic (reduction of low-density lipoprotein cholesterol) and pleiotropic effects of statin drugs: improvement of vascular tone, reduction of oxidative stress and levels of inflammatory mediators, inhibition of platelet aggregation activity, as well as reduction of proliferation and migration of vascular smooth muscle cells). The beneficial effect of statins on atherosclerotic plaque is accompanied by a reduction in the risk of adverse cardiovascular events and an improvement in the prognosis of patients.

Keywords: cardiovascular diseases, acute coronary syndrome, atherosclerotic plaque, statins.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смерти во всех странах, поэтому изучение патомеханизмов, лежащих в основе их развития, поиск новых диагностических и лечебных мер имеют важное значение [1–3]. Атеросклероз является краеугольным камнем сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку служит патофизиологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, заболеваний периферических артерий и образования аневризм [4–6]. Значимые достижения в лечении и профилактике ССЗ за последние несколько десятилетий – от повышения осведомленности общественности о здравоохранении и усилении внимания к профилактике до достижений в области чрескожного коронарного вмешательства и разработки стентов – привели к снижению заболеваемости и смертности от этого заболевания. Терапия статинами во многом способствовала снижению уровня холестерина в плазме крови и снижению частоты инфарктов миокарда (ИМ) [7, 8].

Атеросклероз поражает несколько ключевых сосудистых русел, в частности коронарные, цереброваскулярные и периферические артерии. Патофизиология, лежащая в основе атерогенеза, представляет собой сложное взаимодействие отложения липидов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [9–11]. Субэндотелиальная задержка липопротеинов вызывает слабую воспалительную реакцию и эндотелиальную дисфункцию. Возникающая в результате этого секреция хемокинов и цитокинов рекрутирует макрофаги и другие воспалительные клетки, которые вместе с липидами образуют ядро атеросклеротической бляшки. Эти повреждения часто подвергаются процессу частичного рассасывания, создавая фиброзный колпачок, который перекрывает атерому. Фиброзный колпачок возникает в результате миграции ГМК и осаждения матрицы. Было показано, что состав и толщина фиброзной оболочки определяют вероятность разрыва бляшки [12, 13].

Нарушенный (неламинарный) характер кровотока, напряжение сдвига, механические нарушения сосудистой стенки в дополнение к отложению липопротеинов способствуют образованию атеросклеротических бляшек. Состав атеросклеротической бляшки может варьироваться по липидному ядру, содержанию ГМК и толщине фиброзной оболочки. Мультидетекторная коронарная компьютерная томографическая ангиография (КТА) обладает способностью характеризовать качественный и количественный состав бляшки, идентифицируя особенности так называемой уязвимой атеросклеротической бляшки [12]. При гистологическом анализе уязвимая бляшка характеризуется большим некротическим ядром, тонкой фиброзной оболочкой и высоким содержанием макрофагов и других воспалительных клеток [13].

Морфология бляшек, основанная на КТА, может классифицировать поражения как маловыраженные, фиброзно-жировые, фиброкальцифицированные и плотно кальцифицированные [14]. Было показано, что обнаружение уязвимых бляшек ассоциировано с клиническими последствиями. Так, Motoyama и соавт. продемонстрировали, что наличие уязвимой атеросклеротической бляшки с положительным внешним ремоделированием стенки сосуда является независимым предиктором неблагоприятных коронарных событий [15]. Острый коронарный синдром (ОКС) встречался у 22% пациентов с обоими признаками высокого риска. И, наоборот, при отсутствии любого из этих морфологических признаков высокого риска ОКС наблюдался только у 0,5% исследуемой популяции. Авторы пришли к выводу, что ОКС независимо предсказывался либо уязвимой атеросклеротической бляшкой, либо положительным ремоделированием с отношением риска 22,8 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 6,9–75,2, $p < 0,001$).

Ключевым компонентом атеросклеротической бляшки является фиброзный колпачок, который отделяет тромбогенный материал в некротическом липидном ядре от кровеносного сосуда. Разрыв фиброзной оболочки и последующее образование тромба являются причиной большинства острых коронарных синдромов. Однако с внедрением широко распространенной терапии статинами наблюдается растущая тенденция к поверхностной эрозии, а не к разрыву бляшки в качестве причины ОКС [13]. Исследования на животных показали, что терапия статинами укрепляет фиброзную оболочку, снижает липидный пул и уменьшает воспаление, что повышает устойчивость к разрыву. В исследовании 126 пациентов с ОКС Ia и соавт. с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) продемонстрировали, что у 31% пациентов эрозия была механизмом острого события, а у 43,7% произошел истинный разрыв бляшки [16]. Поверхностная эрозия с большей вероятностью была связана с ИМ без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами, у которых был разрыв бляшки (61,5% против 29,1%, $p = 0,008$). ОКТ-анализ подтвердил результаты предыдущих исследований на животных о том, что морфологические особенности бляшек, способствующие эрозии, а не разрыву, включают более толстые фиброзные колпачки ($169,3 \pm 99,1$ мкм против $60,4 \pm 16,6$ мкм, $p < 0,001$) и более низкую частоту образования богатых липидами атеросклеротических бляшек (43,6% против 100%, $p < 0,001$). С учетом вышесказанного становится очевидной важность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на укрепление фиброзных колпачков бляшек и нормализацию их состава.

Цель данной статьи – рассмотреть влияние статинов на атеросклеротическую бляшку и обсудить возможные механизмы, проанализировав зарубежную и отечественную литературу по базам данных Embase (Elsevier) и eLibrary (РИНЦ).

Открытие статинов Акирой Эндо в 1970-х гг. кардинально изменило методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Было последовательно доказано, что статины приносят пользу как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Статин-индуцированное снижение уровня холестерина способствует снижению риска развития основных неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ) и смертности у пациентов с предшествующим ИМ [17, 18]. Исследование PROVE IT–TIMI 22 (интенсивное и умеренное снижение уровня липидов статинами после острых коронарных синдромов) продемонстрировало, что интенсивная терапия высокими дозами аторвастатина по сравнению со стандартной дозой правастатина привела к гораздо большему снижению уровня ЛПНП в сыворотке крови (51% против 22% соответственно) и снижению риска смерти от любой причины и ИМ (относительное снижение риска на 16%; 95%-ный ДИ, 5–26%; $p=0,005$), и фактически это преимущество было замечено уже через 30 дней после начала терапии [19]. Некоторые из этих ранних исследований также продемонстрировали замедление прогрессирования бляшек и даже регрессию бляшек (по данным ангиографии) при гиполипидемической терапии [20].

Все статины снижают уровень ЛПНП в сыворотке крови нелинейным, дозозависимым образом, но различаются по своим свойствам (всасыванию, выведению и растворимости) [21]. Статины нацелены на гепатоциты путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого регулятора биосинтеза холестерина. Это снижение выработки внутриклеточного холестерина приводит к усилению регуляции печеночных рецепторов ЛПНП, что, в свою очередь, снижает уровни циркулирующего ЛПНП. Последующий эффект заключается в уменьшении накопления окисленных ЛПНП в интима артерий и подавлении воспалительного каскада, который способствует рекрутированию моноцитов и образованию пенистых клеток, начальной и ключевой стадии атерогенеза.

Не менее важными являются плеiotропные эффекты статинов, не зависящие от холестерина. Плеiotропные эффекты возникают в результате ингибирования образования промежуточных продуктов в пути биосинтеза холестерина. Однако эта тема остается спорной, и истинный вклад снижения содержания этих промежуточных продуктов до конца не выяснен, поскольку он часто коррелирует с одновременным снижением уровня холестерина. Существует множество доказательств в поддержку не зависящих от холестерина эффектов, которые, как считается, механистически связаны с ингибированием изопреноидных промежуточных продуктов в пути биосинтеза холестерина [22, 23]. Это приводит к нарушению посттрансляционных модификаций внутриклеточных белков с последующим воздействием на эндотелиальные, воспалительные и гладкомышечные клетки. Несколько клинических исследований эффективности статинов, а именно JUPITER (розувастатин для

предотвращения сосудистых осложнений у мужчин и женщин с повышенным уровнем С-реактивного белка), MIRACL (влияние аторвастатина на ранние повторные ишемические события при острых коронарных синдромах) и совсем недавно исследование HOPE-3 (оценка профилактики сердечных исходов), показали заметное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) (в среднем на 83%) в дополнение к снижению уровня холестерина ЛПНП. Однако остается неясным, является ли это снижение результатом самого снижения уровня ЛПНП или плейотропных эффектов препарата [18, 22, 23].

Плейотропные эффекты статинов

Было доказано, что статины оказывают благотворное влияние на сосудистый тонус. В исследованиях на клетках ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы приводило к повышению активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), что вызывало повышение биодоступности NO – важного регулятора сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [24]. Последние являются ключевым фактором прогрессирования атеросклеротических бляшек, и было показано, что статиновые препараты уменьшают пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК. Этот процесс особенно очевиден в популяции пациентов, перенесших трансплантацию сердца, где Kobashigawa et al. показали, что пациенты, получавшие правастатин, по сравнению с пациентами, не получавшими ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, имели более низкие показатели васкулопатии коронарных артерий (3 против 10 пациентов, $p=0,049$), патогенез которой связан с активацией ГМК в результате хронического иммунного ответа у реципиента трансплантата [25].

Препараты статинов также участвуют в снижении агрегации тромбоцитов и обладают антитромботическими свойствами, которые могут способствовать общему снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Sikora и иные показали сильную положительную корреляцию между гиперлипидемией и степенью АДФ-активированной адгезии тромбоцитов [26]. Лечение препаратами статинов приводило к снижению адгезии тромбоцитов на 38–57%. Потенциальные механизмы включают изменение соотношения внутриклеточного холестерина к фосфолипидам, что приводит к увеличению экспрессии синтеза тромбоксана A₂ и увеличению плотности рецепторов, способствующих адгезии.

Другими важными плейотропными эффектами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы являются противовоспалительные свойства и снижение окислительного стресса. Модели *in vitro* и *in vivo*, а также данные клинических исследований подтвердили идею о том, что статины уменьшают системное воспаление [27]. Статины снижают уровень СРБ, а также ингибируют медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин 1b. Эти противовоспалительные эффекты имеют решающее значение для сдерживания прогрессирования атеросклеротической бляшки. Визуализация артерий с помощью

позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ) позволила идентифицировать воспаление в атеросклеротической бляшке и, как было показано, коррелирует с системными маркерами воспаления. Singh и соавт. продемонстрировали, что у пациентов, получавших статины, наблюдалось снижение поглощения ФДГ при поражении левой коронарной артерии с признаками бляшек высокого риска, которые авторы определили как некальцинированные или частично кальцинированные [28]. Это становится важным в клинической сфере, поскольку позволяет проводить дальнейшую стратификацию риска среди пациентов с атеросклерозом, выявляя пациентов с наибольшим риском развития тромботических осложнений в будущем [29]. Плейотропные эффекты статинов продолжают обсуждаться. Labos и иные проанализировали 25 исследований статинов для первичной и вторичной профилактики, адаптировав регрессионную модель Эггера для проверки плейотропии – метода, обычно используемого в менделевских рандомизационных исследованиях [30]. Авторы сообщают, что при применении этой модели для повторного анализа доступных исследований большинство эффектов статинов опосредуются снижением уровня ЛПНП, а не плейотропными эффектами.

Влияние терапии статинами на атеросклеротические бляшки

Клиническая польза терапии статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца неоспорима. Лечение статинами привело к значительному снижению смертности и заболеваемости – исключительно за счет снижения уровня ЛПНП или, что более вероятно, в сочетании с плейотропными эффектами, включая уменьшение воспаления, улучшение сосудистого тонуса и снижение агрегации тромбоцитов. Достижения в области визуализации, в частности компьютерная томография и ПЭТ, позволили провести углубленную оценку изменений внутри атеросклеротической бляшки, которые происходят при терапии статинами.

Регрессия атеросклеротической бляшки

Регрессия бляшки включает удаление липидов и некротического ядра, восстановление функции эндотелия и прекращение внутрисосудистой пролиферации ГМК клеток [31]. Ранние исследования, оценивающие влияние гиполипидемической терапии на атеросклеротические бляшки, традиционно основывались на оценке толщины интимы-медиа сонных артерий (СИМТ) в качестве маркера для количественной оценки бляшек. Brown и соавт. в конце 1990-х гг. показали, что у мужчин с ИБС и высоким риском последующих сердечно-сосудистых осложнений, которые получали гиполипидемическую терапию любого типа, начиная от статинов и заканчивая ниацином и препаратами, связывающими желчные кислоты, частота клинических осложнений была ниже на 73% (95%-ный ДИ 23–90%). Также отмечалось уменьшение прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий [32]. Исследование ASTEROID (влияние терапии розувастатином на стенозы коронарных артерий,

оцениваемое с помощью количественной коронарографии) было первым крупным исследованием, в котором приняли участие около 350 пациентов, продемонстрировавшим уменьшение объема атеромы при внутривенном введении у пациентов, не принимавших статины, получавших высокие дозы розувастатина, причем почти у 64% пациентов были обнаружены признаки регрессии бляшек [33]. По мере совершенствования методов визуализации стало возможным дифференцировать различные фенотипы бляшек (например, отличать фиброзную бляшку от некротического ядра). В метаанализе, оценивающем изменения в составе бляшек при терапии статинами, измеренные с помощью виртуальной гистологии, было обнаружено, что статины изменяют состав атеросклеротической бляшки, в частности уменьшая объем фиброзной бляшки без существенных изменений в объемах фиброзных или некротических ядер. Однако авторы также отметили, что статины не приводили к значительному изменению диаметра просвета [34].

Хотя все статины снижают уровень ЛПНП, изменения объема и состава бляшек неоднородны. Риги и коллеги в исследовании SATURN (влияние двух интенсивных режимов приема статинов на прогрессирование ИБС) оценивали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг) у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами без ОКС. У пациентов с ОКС были более высокие показатели регрессии бляшек ($-1,46 \pm 0,14$ против $-0,89 \pm 0,13$; $p=0,003$), несмотря на достижение аналогичного снижения уровня ЛПНП и маркеров воспаления [35]. Фактически, было обнаружено, что клиническая картина ОКС независимо связана с регрессией бляшек. Это может быть обусловлено различиями в составе бляшек у пациентов с ОКС. В дополнение к этому предыдущие исследования установили, что у пациентов с ОКС атеросклеротические бляшки в коронарных сосудах богаты липидами и содержат больший объем некротического ядра [36]. Изменение дозы, высокоинтенсивный или низкоинтенсивный подход к лечению влияют на уменьшение атеросклеротической бляшки. Так, по данным Nissen et al., при менее интенсивной терапии статинами наблюдается более выраженное прогрессирование коронарного атеросклероза [37].

Высокое временное и пространственное разрешение коронарной КТА обеспечивает неинвазивную, прямую визуализацию атеросклеротической бляшки и возможность точно охарактеризовать состав бляшки, а также идентифицировать признаки уязвимой атеросклеротической бляшки [38]. В ретроспективном обсервационном исследовании пациентов, которым была выполнена коронарная КТА, Zeb и соавт. попытались оценить различия в прогрессировании бляшек среди пациентов, принимающих и не принимающих статины [39]. В течение среднего периода наблюдения 406 дней авторы сообщили, что общий объем бляшек был уменьшен в группе, принимавшей статины, по сравнению с теми, кто не принимал статины ($-33,3 \pm 90,5$ мм³ против $-31,0 \pm 84,5$ мм³, $p=0,0006$). Прогрессирование

некальцинированных бляшек также было значительно снижено по сравнению с пациентами, не принимавшими статины ($-47,7 \pm 71,9$ мм³ против $-13,8 \pm 76,6$ мм³, $p < 0,001$). Интересно, что исследование показало, что статины увеличивают количество кальцинированных бляшек, хотя результаты не были статистически значимыми. Аналогичные выводы были получены и в недавнем исследовании PARADIGM (прогрессирование атеросклеротической бляшки, определяемое с помощью компьютерной томографической ангиографии), в котором приняли участие более 1250 пациентов по всему миру и была предпринята попытка проспективно оценить долгосрочные эффекты статинов на прогрессирование бляшек [40]. Прогрессирование объема атеросклеротических бляшек было замедлено у пациентов, принимавших статины, по сравнению с теми, кто не принимал статиновые препараты, с интервалом изменения объема бляшек $1,76 \pm 2,40\%$ в год против $2,04 \pm 2,37\%$ в год соответственно ($p = 0,002$). Это различие было связано с замедленным прогрессированием некальцинированных бляшек, в частности фиброзных и фиброзно-жировых фенотипов. Исследователи также отметили, что терапия статинами увеличивала объем кальцинированных бляшек по сравнению с группой, не принимавшей статины ($1,27 \pm 1,54\%$ в год против $0,98 \pm 1,27\%$ в год соответственно; $p < 0,001$). Дифференциальное воздействие статинов на состав бляшек не привело к клинически значимому изменению сужения просвета, хотя наблюдалось некоторое уменьшение коронарного стеноза [40].

Стабилизация атеросклеротической бляшки

Кальцификация коронарных артерий была признана мощным показателем сердечно-сосудистого риска, имеющим дополнительную ценность по сравнению с традиционными показателями риска по Фрамингему [41]. Дифференциальные фенотипы макрофагов играют важную роль в кальцификации сосудов. Провоспалительный фенотип макрофагов M1 способствует микрокальцификации путем дифференцировки ГМК в остеобласты. Фенотип M1 связан с прогрессированием бляшек [42]. Напротив, противовоспалительный фенотип макрофагов M2, связанный с регрессией бляшек, способствует макроскопическому отложению кальция. Одна из теорий заключается в том, что статины могут активировать фенотип M2 макрофагов и таким способом способствовать регрессии бляшек и макрокальцификации, что вызывает стабилизацию атеросклеротической бляшки. Также предполагается, что противовоспалительный фенотип макрофагов M2 уменьшает деградацию матрикса, способствуя стабилизации бляшек.

Еще одним важным аспектом стабильности бляшек служит фиброзный колпачок. Помимо других факторов, тонкие фиброзные колпачки являются маркерами уязвимости атеросклеротической бляшки и повышают риск ее разрыва, приводящего к ОКС. В исследовании EASY-FIT (влияние терапии аторвастатином на толщину фиброзной оболочки

в коронарной атеросклеротической бляшке) для оценки изменения толщины фиброзной оболочки у 70 пациентов с нестабильной стенокардией, получавших аторвастатин в дозе 5 мг/сут по сравнению с 20 мг/сут, использовалась метод ОКТ [43]. В группе пациентов с более высокой дозой статина отмечалось большее увеличение толщины фиброзной оболочки и коррелировала со снижением уровня ЛПНП в сыворотке крови и высокочувствительного СРБ. Метаанализ аналогичных исследований, направленных на изучение характеристики толщины фиброзной оболочки с помощью ОКТ после терапии статинами, также показал увеличение толщины фиброзной оболочки [44].

Уменьшение воспаления

Воспаление наряду с нарушением обмена ЛПНП является важным патогенетическим механизмом, лежащим в основе развития и прогрессирования атеросклероза и ССЗ [45–47]. Tawakol и соавт. продемонстрировали наличие воспаления внутри артериальной бляшки с помощью ПЭТ-визуализации ФДГ у взрослых с установленным атеросклерозом или факторами риска [47]. Отмечалось снижение поглощения ФДГ в зависимости от дозы после лечения аторвастатином высокой интенсивности. При этом изменение наблюдалось уже через четыре недели после начала лечения. Считается, что молекулярные механизмы, лежащие в основе противовоспалительного ответа статинов, связаны с их уникальными плейотропными эффектами. Так, статины снижают выработку активных форм кислорода и уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины и фактор некроза опухоли альфа [48, 49]. Это, в свою очередь, уменьшает рекрутирование моноцитов и сдерживает прогрессирование бляшек. Кроме того, сдвиг в сторону более благоприятного противовоспалительного фенотипа моноцитированных макрофагов способствует стабильности бляшек. Однако для полного выяснения точных молекулярных механизмов противовоспалительного действия статинов необходима дальнейшая работа. Тем не менее, такие испытания, как CANTOS (противовоспалительная терапия канакинумабом при атеросклеротических заболеваниях), предоставили убедительные доказательства того, что воспаление не только играет ключевую роль в развитии атеросклероза, но и может фактически стать новой мишенью для терапии, направленной на снижение нежелательных сердечно-сосудистых событий [50].

Заключение

Таким образом, статины оказывают выраженное влияние на атеросклеротическую бляшку, способствуя ее регрессии и стабилизации, а также уменьшению воспаления в толще бляшки. В основе данного влияния статинов на бляшку лежат гиполипидемические (снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) и плейотропные эффекты статиновых препаратов (улучшение сосудистого тонуса, снижение окислительного стресса и уровней

воспалительных медиаторов, угнетение агрегационной активности тромбоцитов, а также снижение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов). Благоприятное влияние статинов на атеросклеротическую бляшку сопровождается снижением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшением прогноза пациентов.

Список литературы

1. Chaulin A.M. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vascular Health and Risk Management*. 2021. vol. 17. P. 299-316.
2. Chaulin A.M. Cardiac Troponins Metabolism: From Biochemical Mechanisms to Clinical Practice (Literature Review). *International Journal of Molecular Science*. 2021. vol. 22 (20). P. 10928.
3. Чаулин А.М., Карсян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 66–75.
4. Global Burden of Cardiovascular Diseases Collaboration, Roth G.A., Johnson C.O., Abate K.H., Abd-Allah F., Ahmed M., Alam K., Alam T., Alvis-Guzman N., Ansari H., Ärnlöv J., Atey T.M., Awasthi A., Awoke T., Barac A., Bärnighausen T., Bedi N., Bennett D., Bensenor I., Biadgilign S., Castañeda-Orjuela C., Catalá-López F., Davletov K., Dharmaratne S. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiol*. 2018. vol. 3 (5). P. 375-389.
5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11. № 3. С. 75–84.
6. Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk9) в патофизиологии атеросклероза // *Медицина в Кузбассе*. 2019. Т. 18. № 4. С. 5-15.
7. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K., Haghfelt T., Faergeman O., Faergeman G., Pyörälä K., Miettinen T., Wilhelmsen L., Olsson A.G., Wedel H. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl*. 2004. vol. 5 (3). P. 81-87.
8. Chaulin A.M. The Importance of Cardiac Troponin Metabolism in the Laboratory Diagnosis of Myocardial Infarction (Comprehensive Review). *Biomed Res Int*. 2022. vol. 64. P. 54467.
9. Novikova O.A., Laktionov P.P., Karpenko A.A. Mechanisms Underlying Atheroma Induction: The Roles of Mechanotransduction, Vascular Wall Cells, and Blood Cells. *Ann Vasc Surg*. 2018. vol. 53. P. 224-233.

10. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 34-41.
11. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 28.05.2022).
12. Yoo S.M., Lee H.Y., Jin K.N., Chun E.J., Ann F.A., White C.S. Current Concepts of Vulnerable Plaque on Coronary CT Angiography. *Cardiovasc Imaging Asia*. 2017. vol. 1 (1). P. 4-12.
13. Quillard T., Franck G., Mawson T., Folco E., Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2017. vol. 28 (5). P. 434-441.
14. Kesarwani M., Nakanishi R., Choi T.Y., Shavelle D.M., Budoff M.J. Evaluation of Plaque Morphology by 64-Slice Coronary Computed Tomographic Angiography Compared to Intravascular Ultrasound in Nonocclusive Segments of Coronary Arteries. *Acad Radiol*. 2017. vol. 24 (8). P. 968-974.
15. Motoyama S., Sarai M., Harigaya H., Anno H., Inoue K., Hara T., Naruse H., Ishii J., Hishida H., Wong N.D., Virmani R., Kondo T., Ozaki Y., Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009. vol. 54 (1). P. 49-57.
16. Jia H., Abtahian F., Aguirre A.D., Lee S., Chia S., Lowe H., Kato K., Yonetsu T., Vergallo R., Hu S., Tian J., Lee H., Park S.J., Jang Y.S., Dauerman H.L., Prasad A., Toma C., McNulty I., Zhang S., Yu B., Fuster V., Narula J., Virmani R., Jang I.K. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J. Am Coll Cardiol*. 2013. vol. 62 (19). P. 1748-1758.
17. Pitt B., Mancini G.B., Ellis S.G., Rosman H.S., Park J.S., McGovern M.E. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J. Am Coll Cardiol*. 1995. vol. 26 (5). P. 1133-1139.
18. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D., Zeiher A., Chaitman B.R., Leslie S., Stern T. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001. vol. 285 (13). P. 1711-1718.

19. Rouleau J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am. J. Med.* 2005. vol. 118. Sup. 12A. P. 28-35.
20. Jukema J.W., Bruschke A.V., van Boven A.J., Reiber J.H., Bal E.T., Zwinderman A.H., Jansen H., Boerma G.J., van Rappard F.M., Lie K.I., et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation.* 1995. vol. 91 (10). P. 2528-2540.
21. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005. vol. 19 (1). P. 117-125.
22. Oesterle Aю, Laufs Uю, Liao JюK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017. vol. 120 (1). P. 229-243.
23. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019. vol. 17 (3). P. 222-232.
24. Bedi O., Dhawan V., Sharma P.L., Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016. vol. 389 (7). P. 695-712.
25. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H., Johnson J.A., Yeatman L., Wang X.M., Chia D., Terasaki P.I., Sabad A., Cogert G.A., et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1995. vol. 333 (10). P. 621-627.
26. Sikora J., Kostka B., Marczyk I., Krajewska U., Chałubiński M., Broncel M. Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia. *Arch Med Sci.* 2013. vol. 9 (4). P. 622-628.
27. Diamantis E., Kyriakos G., Quiles-Sanchez L.V., Farmaki P., Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2017. vol. 13 (3). P. 209-216.
28. Singh P., Emami H., Subramanian S., Maurovich-Horvat P., Marincheva-Savcheva G., Medina H.M., Abdelbaky A., Alon A., Shankar S.S., Rudd J.H., Fayad Z.A., Hoffmann U., Tawakol A. Coronary Plaque Morphology and the Anti-Inflammatory Impact of Atorvastatin: A Multicenter 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016. vol. 9 (12). P. e004195.
29. Figueroa A.L., Abdelbaky A., Truong Q.A., Corsini E., MacNabb M.H., Lavender Z.R., Lawler M.A., Grinspoon S.K., Brady T.J., Nasir K., Hoffmann U., Tawakol A. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013. vol. 6 (12). P. 1250-1259.

30. Labos C., Brophy J.M., Smith G.D., Sniderman A.D., Thanassoulis G. Evaluation of the Pleiotropic Effects of Statins: A Reanalysis of the Randomized Trial Evidence Using Egger Regression-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. vol. 38 (1). P. 262-265.
31. Francis A.A., Pierce G.N. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp Clin Cardiol.* 2011. vol. 16 (3). P. 77-86.
32. Brown G., Albers J.J., Fisher L.D., Schaefer S.M., Lin J.T., Kaplan C., Zhao X.Q., Bisson B.D., Fitzpatrick V.F., Dodge H.T. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N. Engl. J. Med.* 1990. vol. 323 (19). P. 1289-1298.
33. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.C., Schoenhagen P., Crowe T., Cain V., Wolski K., Goormastic M., Tuzcu E.M. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006. vol. 295 (13). P. 1556-1565.
34. Banach M., Serban C., Sahebkar A., Mikhailidis D.P., Ursoniu S., Ray K.K., Rysz J., Toth P.P., Muntner P., Mosteoru S., García-García H.M., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Serruys P.W. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 2015. vol. 13. P. 229.
35. Puri R., Nissen S.E., Shao M., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R., Libby P., Raichlen J.S., Uno K., Kataoka Y., Nicholls S.J. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. vol. 34 (11). P. 2465-2472.
36. Baber U., Stone G.W., Weisz G., Moreno P., Dangas G., Maehara A., Mintz G.S., Cristea E., Fahy M., Xu K., Lansky A.J., Wennerblom B., Mathey D.G., Templin B., Zhang Z., Serruys P.W., Mehran R. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012. vol. 5 (3). P. S53-61.
37. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., Crowe T., Howard G., Cooper C.J., Brodie B., Grines C.L., DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004. vol. 291 (9). P. 1071-1080.
38. Achenbach S., Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J.* 2010. vol. 31 (12). P. 1442-1448.

39. Zeb I., Li D., Nasir K., Malpeso J., Batool A., Flores F., Dailing C., Karlsberg R.P., Budoff M. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - a serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis*. 2013. vol. 231 (2). P. 198-204.
40. Lee S.E., Chang H.J., Sung J.M., Park H.B., Heo R., Rizvi A., Lin F.Y., Kumar A., Hadamitzky M., Kim Y.J., Conte E., Andreini D., Pontone G., Budoff M.J., Gottlieb I., Lee B.K., Chun E.J., Bax J.J., Min J.K. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. vol. 11 (10). P. 1475-1484.
41. Shekar C., Budoff M. Calcification of the heart: mechanisms and therapeutic avenues. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018. vol. 16 (7). P. 527-536.
42. Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. *J Atheroscler Thromb*. 2018. vol. 25(4). P. 294-303.
43. Komukai K., Kubo T., Kitabata H., Matsuo Y., Ozaki Y., Takarada S., Okumoto Y., Shiono Y., Orii M., Shimamura K., Ueno S., Yamano T., Tanimoto T., Ino Y. 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. vol. 64 (21). P. 2207-2217.
44. Zheng G., Chen J., Lin C., Huang X., Lin J. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaques Using Optical Coherence Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Interv Cardiol*. 2015. vol. 28 (6). P. 514-522.
45. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал. 2020. Т. 35. № 2. С. 26–34.
46. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.
47. Tawakol A., Fayad Z.A., Mogg R., Alon A., Klimas M.T., Dansky H., Subramanian S.S., Abdelbaky A., Rudd J.H., Farkouh M.E., Nunes I.O., Beals C.R., Shankar S.S. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. vol. 62 (10). P. 909-917.
48. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012. vol. 32 (9). P. 2045-2051.
49. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 10. С. 186-205.

50. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017. vol. 377 (12). P. 1119-1131.