

# Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление?

А.А.Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Повышенное содержание в крови маркеров воспаления является независимым прогностическим признаком коронарных событий у лиц со стабильным или бессимптомным течением ишемической болезни сердца. Активация локального воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке приводит к деструкции фиброзной капсулы и риску ее разрыва с формированием артериального тромбоза. Индукторами воспалительных реакций могут выступать вирусы и бактерии. Синергичное действие нескольких патогенов увеличивает риск развития воспалительного процесса в сосудистой стенке, что отражено в концепции «бремени инфекций». Высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений характеризуются иммуновоспалительные ревматические заболевания. Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами. Индуцированная кристаллами холестерина активация инфламасом в макрофагах является важным связующим звеном между метаболизмом холестерина и воспалением в атеросклеротических бляшках. Подтверждением важной патогенетической роли воспаления считается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне противовоспалительной терапии, в том числе данные закончившегося в 2017 г. исследования CANTOS (Canakinumab ANtiinflammatory Trombosis Outcomes Study): вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений человеческими моноклональными антителами к интерлейкину-1 $\beta$  (канакинумаб) пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, у которых наблюдалось увеличение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (более 2 мг/л), привела к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от пола, курения, уровня липидов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, воспаление, атеросклероз, атеротромбоз.

**Для цитирования:** Кириченко А.А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление? Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 18–22. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.18-22

## Review

### Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend?

А.А.Кириченко✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

#### Abstract

Elevated level of inflammatory markers in blood is an independent prognostic factor for cardiovascular events in patients with stable or asymptomatic IHD. Local inflammation activation in atheromatous plaque results in fibrous capsule destruction and risk of its rupture with arterial thrombosis formation. Viruses and bacteriophages can be inductors for inflammatory response. Synergistic action of several pathogens increases risk of inflammatory process development in vessel wall that is reflected in “infection burden” conception. Immunoinflammatory rheumatic disorders are characterized by high risk of cardiovascular events development. Chronic inflammation as a core aspect of atherosclerosis pathogenesis can be explained not only by infectious and immune, but also by metabolic factors. Macrophage inflammasomes activation induced with cholesterol crystals is an important link between cholesterol metabolism and atheromatous plaque inflammation. Reduction of cardiovascular events risk on the background of anti-inflammatory therapy confirms the important pathogenic role of inflammation. It is also supported by CANTOS trial results acquired in 2017: secondary cardiovascular events prophylaxis with human monoclonal antibodies to interleukin 1 $\beta$  (canakinumab) in patients with stable IHD in whom an increase of hsCRP (more than 2 mg/l) was found resulted in significant cardiovascular risk reduction irrespective of sex, smoking and serum lipid level.

**Key words:** IHD, inflammation, atherosclerosis, atherothrombosis.

**For citation:** Kirichenko A.A. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend? Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 18–22. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.18-22

Атеросклероз – патологический процесс, приводящий к изменению стенки артерий в результате накопления липидов, образования фиброзной ткани и формирования бляшки, сужающей просвет сосуда, что ведет к органным и/или общим расстройствам кровообращения. В зависимости от локализации атеросклеротического процесса в сосудистой системе формируются определенные клинические синдромы, некоторые из них рассматривают как нозологические формы (например, ишемическая болезнь сердца – ИБС). В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Многочисленные теории патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух основных положений:

- 1) первичным при атеросклерозе является нарушение липидного обмена, а повреждение артериальной стенки – вторичным;
- 2) основным звеном патогенеза атеросклероза считается повреждение клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки различной этиологии. Еще 160 лет назад разгорелась дискуссия между школами Карла Рокитанского и Рудольфа Вирхова о патогенезе атеросклероза.

К.Рокитанский являлся сторонником теории гуморальной патологии, заложенной Гиппократом: заболевание – следствие природных факторов, нарушения питания, привычек и характера жизни человека, ведущих к нарушению состава жидкостей (соков) организма. Замечательны



**Барон Карл фон Рокитанский** – профессор патологической анатомии в Венском университете, ректор Венского университета, президент Австрийской академии наук.



**Рудольф Людвиг Карл Вирхов** – профессор патологической анатомии, общей патологии и терапии, директор Берлинского института патологии.

ми догадками венского патолога были идеи о плазменном, а не сосудистом происхождении «наслоений», которые он обнаружил (и до сих пор важнейшим звеном атерогенеза считается именно плазменная инфильтрация сосудистой стенки липопротеинами), а также мысль о связи между свертыванием крови и генезом этих образований.

Р.Вирхов, напротив, считал, что атеросклеротические изменения вызываются внутренними процессами в самой сосудистой стенке, и важную роль в их возникновении играет воспаление. Он даже дал процессу название «деформирующий узловой артериит». Его концепция была развита Ю.Конгеймом, рассматривавшим атеросклероз как медленно протекающее хроническое воспаление сосудистой стенки.

Обнаруженное Н.Н.Аничковым развитие атеросклеротического поражения аорты при скормливания кроликам холестерина позволило ему сформулировать «холестериновую теорию» возникновения атеросклероза, в основе которой лежал механизм инфильтрации холестерина в стенки артерии.

Следствием синтеза взглядов К.Рокитанского и холестериновой концепции явилось возникновение так называемой тромболипидной теории, согласно которой инфильтрация артериальной стенки липидами и образование тромбов протекают одновременно и взаимно дополняют друг друга. Повреждение эндотелия не только вызывает прилипание тромбоцитов и образование сгустка крови на поврежденных участках, но и облегчает проникновение в артериальную стенку липидов. Оба процесса способствуют ускоренному развитию атеросклеротических изменений в артериях.

Инфильтративная теория патогенеза атеросклероза послужила основанием для интенсивного развития липид-снижающих методов лечения.

Два десятилетия назад, когда результаты исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) открыли эру статинов, многие эксперты прогнозировали, что модификация факторов риска, в частности отказ от курения, лечение высокого артериального давления и нарушения липидного обмена ликвидирует атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания как главного убийцу человечества за 10–20 лет. К сожалению, прогноз оказался ошибочным. Несмотря на то что проведение профилактических мероприятий значительно сократило заболеваемость и смертность, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти по всему миру [1].

Одной из причин, которые не позволили достигнуть ожидаемого снижения заболеваемости и смертности, считается недостаточное снижение влияния традиционных факторов риска. Другой же причиной, возможно, является важное неучтенное патогенетическое звено: 70% ишемических осложнений не могут быть предотвращены с помощью общепринятых лекарственных средств, включая статины [2], а 10% коронарных событий возникают у практически здоровых лиц при отсутствии традиционных факторов риска [3].

В начале 1990-х годов А.Maseri, В.Berk, L.Kuller и соавт. обнаружили, что среди курильщиков или у пациентов с острой или хронической ишемией повышенные уровни воспалительных биомаркеров, включая С-реактивный белок (СРБ), были показателями высокого сердечно-сосудистого риска. Поскольку концентрации СРБ и других острых фазовых реагентов увеличиваются после ишемии и непосредственно связаны с курением, исследователи не могли исключить вероятности того, что в этих популяциях увеличение СРБ являлось результатом, а не предвестником заболевания.

В 1997 г. P.Ridker, R.Tracy и M.Cushman при измерении концентрации СРБ в высокочувствительном диапазоне (вчСРБ) у 22 тыс. исходно здоровых мужчин обнаружили, что повышение его концентрации было независимым предвестником будущего инфаркта и инсульта у всех участников (включая некурящих) и что риски, связанные с воспалением, стабильны в течение длительных периодов времени. Они также обнаружили, что уменьшение сердечно-сосудистых событий, связанное с назначением ацетилсалициловой кислоты как антитромбоцитарного средства, оказалось значительно более выраженным у лиц с высоким содержанием вчСРБ [4].

В другом исследовании, включившем более 28 тыс. здоровых женщин, оценивали группу из 12 сосудистых биомаркеров, которые включали фракции липидов и аполипипропротеинов, гомоцистеина, липопротеина (а) и 4 биомаркеров воспаления (вчСРБ, растворимой межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина – ИЛ-6 и сывороточно-го амилоида А) в качестве потенциальных детерминант будущих сосудистых событий среди здоровых американских женщин. Из 12 маркеров, измеренных в исследовании, вчСРБ оказался сильнейшим однофакторным предиктором риска, он был эффективным в прогнозировании развития сосудистых событий, даже при низком уровне концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и единственным новым биомаркером, который добавлял прогностическую информацию к традиционным факторам риска [5].

Среди 1462 пациентов, зарегистрированных в исследовании Framingham, каждый квартал увеличения концентрации в плазме СРБ в начале работы был связан с повышенным риском ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки на 1,25 (95% доверительный интервал 1,00–1,54) у мужчин и на 1,29 (95% доверительный интервал 1,07–1,55) у женщин после 12 лет наблюдения [5].

В 2010 г. на основе метаанализа 54 проспективных когортных исследований вчСРБ был признан независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, по значению сопоставимым с холестерином или артериальным давлением [6].

Указания на роль воспаления в генезе атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф обусловили возрастание интереса к поиску причин возникновения воспаления и попыткам его модификации.

За последнюю четверть века накопилось достаточно много экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об участии в патогенезе атеросклероза вирусов: Эпштейна–Барр, простого герпеса (ВПГ), гепатитов А, В и С, гриппа, ВИЧ, кори, энтеровирусов Коксаки В и

ЕСНО. Наибольшее количество сообщений касается цитомегаловируса (ЦМВ) [7]. Частицы ЦМВ были обнаружены в атеросклеротически измененных сосудах человека [8–11]. Результаты иммунологических исследований указывают на присутствие у больных атеросклерозом латентной инфекции ЦМВ, которая способна периодически переходить в активное состояние [7]. Предполагается, что гликопротеиды ЦМВ, расположенные на поверхности инфицированных эндотелиоцитов, вызывают активацию моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, приводя к воспалению и повреждению эндотелия [12, 13]. В последующем ЦМВ проникает в гладкомышечные клетки, вызывает их пролиферацию и миграцию в субэндотелиальное пространство интимы. Кроме того, под влиянием ЦМВ макрофаги и моноциты начинают депонировать холестерин. Таким образом, ЦМВ запускает и в дальнейшем поддерживает все этапы морфогенеза атеросклероза [14, 15].

Данные о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с парадонтиозом и после эпидемий респираторного хламидиоза в Сياتле (США, 1967) и Финляндии (1978 г.) послужили поводом к интенсивному поиску связи ИБС с бактериальной инфекцией.

Заболевания пародонта (гингивит и пародонтит) сопровождаются повышением уровня СРБ. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), в котором изучали риск развития атеросклероза сосудов в различных слоях населения, 7,3% пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4% людей, у которых сердечно-сосудистые заболевания не сочетались с признаками пародонтита. Пародонтологическое лечение, в том числе скайлинг, выравнивание корней, использование поддесневой аппликации миноциклина или удаление безнадежно потерянного зуба, может улучшать эндотелиальную функцию сосудов и снижать уровень СРБ, что приводит к уменьшению риска развития тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний. Улучшение клинического и микробиологического статуса пародонта приводит к уменьшению прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [16, 17].

Большое количество данных об ассоциации инфекции и атеросклероза накоплено для бактерий *Chlamydia pneumoniae*. Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие корреляции между уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции и развитием атеросклеротического поражения сосудов [18–21]. Бактерии *C. pneumoniae* способны повреждать эндотелий кровеносных сосудов, стимулируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [22], пролиферацию гладкомышечных клеток [23], образование эндотелием тканевого фактора [24] и ингибитора активатора плазминогена [25], продукцию макрофагами матричной металлопротеиназы [26]. *C. pneumoniae* может первично колонизировать клетки эндотелия и стимулировать атерогенез, участвуя во всех его этапах: повреждении эндотелия, клеточной инфильтрации сосудистой стенки и тромбогенезе. Бактерии *C. pneumoniae*, захватываемые в легких альвеолярными макрофагами, способны поступать с последними в уже сформированную атерому, провоцируя ее дестабилизацию [27].

Выявление ИБС отмечено значительно чаще у хронических носителей хламидийной инфекции (в 24,6%), чем у неинфицированных (12,4%), и эта связь была независима от традиционных факторов риска заболевания [28].

Было продемонстрировано, что у мужчин, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих повышенный титр антител к *C. pneumoniae*, короткий курс азитромицина (3–6 дней) снижал риск повторного инфаркта. В этой группе пациентов риск возникновения повторного ИМ приближался к уровню, наблюдавшемуся у серонегативных по отношению к *C. pneumoniae* пациентов [29].

Результаты ряда исследований показывают, что при атеросклерозе имеет место полиинфицированность. Длительная

подверженность действию одновременно нескольких патогенных микроорганизмов может оказывать кумулятивный эффект. В связи с этим в последнее время все чаще упоминается концепция «бремени инфекций» (infectious burden), или синергичного действия нескольких патогенов, в развитии атеросклероза [30–36]. В исследовании серопозитивности к 8 бактериальным и вирусным инфекциям среди пациентов с разной степенью атеросклероза была показана статистически значимая ассоциация между «бременем инфекций» (количеством выявленных инфекций), степенью атеросклероза и риском летального исхода. Повышенные титры антител к *C. pneumoniae* и ЦМВ являлись независимым фактором риска развития раннего ИМ, причем пациенты, серопозитивные к обоим инфекционным агентам, имели 5-кратный риск раннего ИМ по сравнению с пациентами, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с больными, у которых инфекций обнаружено не было [35]. В состав инфекционной коалиции могут входить стрептококки, стафилококки, легочные и урогенитальные хламидии, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вирусы гепатита, гриппа А и В, ВПГ 1 и 2-го типа, ЦМВ, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др. Для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [32, 34, 37]. Полагают, что лидером в инфекционной коалиции в российской популяции является ВПГ. Частицы вируса, его антигены и антитела обнаруживаются у больных атеросклерозом в 90% случаев и только в 20% – у здоровых лиц [37].

Вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания – ревматоидного артрита (РА) [38].

Иммуновоспалительные ревматические заболевания характеризуются высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом – высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [39]. Частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%) [40]. Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО у пациентов с высокой активностью РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии: метотрексат, подавляя образование таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск кардиоваскулярных катастроф [40].

Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами.

Показано, что уже в ранних атеросклеротических поражениях присутствуют мельчайшие кристаллы холестерина и воспалительные клетки. Первые вызывают дестабилизацию лизосом и утечку лизосомальной протеазы катепсина В в цитоплазму, что является причиной экспрессии рецептора NLRP-3 (NACHTLRP-PYD-containing protein 3) инфламмасом – особых белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, которые способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [41]. Индуцированная кристаллами холестерина активация инфламмасом в макрофагах является важным связующим звеном между метаболизмом холестерина и воспалением в атеросклеротических бляшках.

В интиму часть ЛПНП подвергается окислению и преобразованию в модифицированные частицы. Модифицированные липопротеины обладают выраженным цитотоксическим действием, способны активировать и повреждать эндотелиоциты, индуцировать воспалительный ответ [42]. Немаловажен факт, что модифицированные ЛПНП приносят в интиму чужеродные антигены (липополисахариды, бактерии, ксенобиотики). Активация макрофагов ведет к существенному росту воспалительной и иммунной активации эндотелия и приводит к повышению экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectins) на поверхности эндотелиальных адгезинов и клеток, контактирующих с кровью. Активация медиаторов хемотаксиса привлекает новые популяции моноцитов и лимфоцитов.

Таким образом, повышенное содержание в крови маркеров воспаления является значимым прогностическим признаком коронарных событий у лиц со стабильным или бессимптомным течением ИБС и свидетельствует в пользу того, что воспаление, лежащее в основе дестабилизации ИБС, имеет самостоятельный характер и в значительной мере независимо от выраженности стенозирующего поражения коронарных сосудов.

Результаты многочисленных патоморфологических и клинических исследований убедительно продемонстрировали, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее грозных осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоз) [43]. Большинство разрывов бляшек не дает симптомов, но приводит к прогрессированию стенозов, а образующийся тромб при определенных условиях может быстро изменить просвет артерии вплоть до полной ее окклюзии и стать причиной острой коронарной недостаточности, ишемического инсульта, нарушения мезентериального кровообращения или критической ишемии конечности.

Воспалению придается особое значение в процессе разрушения бляшки с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) [44, 45]. Активация локального воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке приводит к деструкции фиброзной капсулы в сочетании с возрастанием активности клеточных и плазменных факторов свертывающей системы и угнетением фибринолитической системы. Термометрия поверхности атеросклеротической бляшки показала повышение температуры нестабильных бляшек, которое коррелировало с уровнем маркеров воспаления [46, 47]. При анализе 302 случаев коронарной смерти выявлено, что средний уровень содержания СРБ коррелировал с состоянием атеросклеротических бляшек независимо от возраста, пола, курения и индекса массы тела. Содержание макрофагов в области атеросклеротических поражений было достоверно более высоким в случаях повышенного содержания СРБ в плазме крови [48]. Активность локального воспаления в сосудистой стенке может возрастать спонтанно или потенцироваться внешними факторами – системным воспалительным процессом с инфекционным, иммунным или аутоиммунным компонентами.

Развитие воспалительной концепции атеросклероза и атеротромбозов стимулировало проведение исследований по воздействию на различные звенья воспалительного процесса с целью модифицировать течение ИБС.

В исследовании VIA-ACS было показано, что у пациентов с ОКС использование ингибитора 5-липоксигеназы VIA-2291 (ключевой фермент биосинтеза лейкотриенов) приводит к статистически значимым снижениям уровня СРБ в плазме и объема некальцифицированных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (измеренного при помощи компьютерной томографии) [49].

В австралийском проспективном исследовании LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), изучалась эффективность кол-

хицина во вторичной профилактике ИБС [50]. В анализ были включены 532 пациента в возрасте 35–85 лет. Средний период наблюдения составил 3 года. Колхицин в низкой дозе у пациентов со стабильной ИБС, получавших стандартную терапию, снижал риск развития сердечно-сосудистых событий: частота ОКС, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта составила 5,3% в группе колхицина и 16,0% – в контрольной. Предположительно, эффект колхицина обусловлен подавлением функции нейтрофилов, что может уменьшить риск инфильтрации активированными нейтрофилами атеросклеротических бляшек их эрозией, разрывы и развитие атеротромбоза.

Для доказательств роли воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений задуманы два широкомасштабных клинических исследования – CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) и CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial).

В исследовании CANTOS [38] включен 10 061 пациент со стабильной ИБС, у больных наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ (более 2 мг/л). Оценивалась эффективность вторичной профилактики ССО человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1 $\beta$ . Пациенты рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (5, 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес подкожно) и плацебо. Через 48 мес у больных, получавших канакинумаб (по сравнению с группой плацебо), отмечено снижение средней концентрации вЧСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), 37% (канакинумаб 150 мг) и 41% (канакинумаб 300 мг). При этом динамики концентрации липидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года частота ИМ и коронарной реваскуляризации у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Терапия канакинумабом приводила к снижению риска ССО независимо от пола, курения, уровня липидов. В то же время по общей летальности группы пациентов, получавших канакинумаб и плацебо, достоверно не отличались ( $p=0,31$ ). Обращает внимание, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений.

Практически одновременно с CANTOS Национальным институтом сердца, легких и крови США было инициировано исследование CIRT [51] с целью продемонстрировать антиатерогенный эффект противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих ИБС, которая ассоциируется с повышенным уровнем маркеров воспаления. В качестве противовоспалительного препарата выбран метотрексат – цитостатик из группы антиметаболитов с неселективным антицитокиновым действием, который на протяжении многих лет применяется в качестве базисного противовоспалительного препарата у больных РА и псориатическим артритом.

В исследовании CIRT включены 7 тыс. пациентов, перенесших ИМ и страдающих сахарным диабетом типа 2 или метаболическим синдромом. Больные разделены на 2 группы: получающие низкие дозировки метотрексата (15–20 мг/нед) и плацебо. «Первичными» конечными точками исследования являются нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и летальный исход, связанный с сердечно-сосудистой патологией, а «вторичными» – общая летальность, или потребность в реваскуляризации миокарда, или стойкая сердечная недостаточность в сочетании с «первичными» конечными точками. Планируется также изучить влияние терапии метотрексатом на динамику сосудистого воспаления, оцениваемого методом позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордиокси-глюкозы [38, 51, 52]. Результаты исследования ожидаются в конце 2018 г.

Приведенные данные указывают, что воспаление принимает непосредственное участие в атерогенезе и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Этот факт открывает широкое поле

для исследований, с помощью которых улучшается выявление воспаления сосудистой стенки и модификации его как способа профилактики дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития атеротромбоза, ведущего к нестабильной стенокардии, ИМ и внезапной смерти. Возможно, развитие этого направления позволит наконец решить проблему атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ликвидировать их как главного убийцу человечества.

Исследования возможностей модуляции воспалительного процесса и последствий этих вмешательств еще продолжают. Очевидно, что при выборе конкретных противовоспалительных препаратов необходимо учитывать многопричинность развития воспаления, особенности его протекания, а также уделять внимание конкурирующим рискам, связанным с подавлением воспаления.

#### Литература/References

1. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рос. кардиолог. журн. 2017; 5 (145): 7–77. / Rekomendacii EOK/EOA po diagnostike i lecheniyu dislipidemij 2016. Ros. kardiologich. zhurn. 2017; 5 (145): 7–77. [in Russian]
2. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
3. Greenland P et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891–7.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–81.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
6. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–40.
7. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И. и др. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. Ученые записки Казанского государственного университета, 2010. Т. 152. Кн. 1; с. 136–54. / Yarullina D.R., Il'inskaya O.N., Silkin N.I. i dr. Infekcionnaya priroda ateroskleroza: fakty i gipotezy. Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta, 2010. T. 152. Kn. 1; s. 136–54. [in Russian]
8. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL et al. High levels of CMV antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291–3.
9. Benditt EP, Barret I, McDougall JK. Viruses in the citology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386–9.
10. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261 (4): 3561–6.
11. Hajjar DF. Viral pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991; 139: 1993–211.
12. Kenina V, Auce P, Priede Z et al. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. *Proceedings of the Latvian academy of sciences. 2010. Section b*; 64 (3/4): 133–6.
13. Morre SA, Stooker W, Lagrand WK et al. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J Clin Pathol* 2000; 53 (9): 647–54.
14. Мрочек А.Г., Горбачев В.В. Атеросклероз. Минск: Книжный дом, 2005. / Mrochek A.G., Gorbachev V.V. Ateroskleroz. Minsk: Knizhnyj dom, 2005. [in Russian]
15. Grahame-Clarke C. Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis. *Herpes* 2005; 12 (2): 42–5.
16. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (11): 1816–22.
17. Грудянов А.И. Терапия воспалительных заболеваний. Лечащий врач. 2012; 7: 106–8. / Grudyanov A.I. Terapiya vospalitel'nyh zabolevanij. Lechashchij vrach. 2012; 7: 106–8. [in Russian]
18. Saikku P, Leinonen M, Mattila K et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2 (8618): 983–6.
19. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 273–8.
20. Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 62–5.
21. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K et al. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130–4.
22. Molestina RE, Miller RD, Ramirez JA, Summersgill JT. Infection of human endothelial cells with Chlamydia pneumoniae stimulates transendothelial migration of neutrophils and monocytes. *Infect Immun* 1999; 67: 1323–30.
23. Coombes BK, Mahony JB. Chlamydia pneumoniae infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factors. *Infect Immun* 1999; 67: 2909–15.
24. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Investig Med* 1997; 45: 168–74.
25. Dechend R, Maass M, Geffers J et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kappa B and induces tissue factor and

PAI-1 expression: a potential link to accelerated arteriosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1369–73.

26. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydia heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98: 300–7.
27. Ватулин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнения. Кардиология. 2000; 2: 67–71. / Vatutin N.T., Chupina V.A. Infekciya kak faktor razvitiya ateroskleroza i ego oslozhenij. Kardiologiya. 2000; 2: 67–71. [in Russian]
28. Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А. и др. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции: популяционное исследование. Кардиология. 2000; 8: 4–7. / Nikitin Yu.P., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A. i dr. Ishemicheskaya bolezнь serdca, hlamidijnaya i helikobakter'naya infekcii: populyacionnoe issledovanie. Kardiologiya. 2000; 8: 4–7. [in Russian]
29. Gupta S, Leatham EW, Carrington D et al. Elevated CMV antibody, cardiovascular events, and azitromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–7.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796–9.
31. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85 (2): 140–6.
32. Kiechl S, Egger G, Mayr M et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective studies result from a large population study. *Circulation* 2001; 103: 1064–70.
33. Auer JW, Berent R, Weber I, Eber B. Immunopathogenesis of atherosclerosis (Response). *Circulation* 2002; 105 (10): 64.
34. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 (1): 15–21.
35. Prasad A, Zhu J, Halcox JP et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106 (2): 184–90.
36. Zebrock JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (4): 278–88.
37. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства. Вести РАМН. 2003; 4: 3–10. / Vorob'ev A.A., Abakumova Yu.V. Rol' virusno-gerpeticheskoj infekcii v razvitiij ateroskleroza: klinicheskie, virusologicheskie, immunologicheskie dokazatel'stva. Vesti RAMN. 2003; 4: 3–10. [in Russian]
38. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 465–73. / Nasonov E.L., Popkova T.V. Protivovospalitel'naya terapiya ateroskleroza – vklad i uroki revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017; 55 (5): 465–73. [in Russian]
39. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253–61.
40. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–8. / Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: novye dannye. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54 (2): 122–8. [in Russian]
41. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11765.
42. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. Укр. кардиол. журн. 2010; 3: 7–35. / Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus' V.V. Holesterin i ateroskleroz: tradicijonnye vzglyady i sovremennye predstavleniya. Ukr. kardiolog. zhurn. 2010; 3: 7–35. [in Russian]
43. Moreno PR, Purushothaman RK, Fuster V, O'Connor WN. Increased incidence of internal elastic lamina rupture and intimal changes in complex atherosclerotic lesions: Understanding the remodeling paradox and plaque disruption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 249–51.
44. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl. B): 8–13, 60.
45. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883–8.
46. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Drenellis J et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 43–52.
47. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99: 1965–71.
48. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? Укр. кардиол. журн. 2002; 5: 45–9. / Lutaj M.I. Razryv ateroskleroticheskoj blyashki i ego klinicheskie posledstviya. Možhno li predotvratit' koronarную katastrofu? Ukr. kardiolog. zhurn. 2002; 5: 45–9. [in Russian]
49. Tardif JC, L'Allier PL, Ibrahimi R et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atre-leuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 298–307.
50. Nidorf M. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease (The LoDoCo Trial). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404–10.
51. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemostasis* 2009; 7 (Suppl. 1): 332–9.
52. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза. Клини. фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 28–38. / Solov'eva A.E., Kobalava Zh.D. Perspektivy protivovospalitel'noj terapii ateroskleroza. Klin. farmakologiya i terapiya. 2014; 23 (3): 28–38. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 ФГБОУ ДПО РМАПНО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru