

## Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза

А.М. Шинова, Г.В. Шлевкова, А.Ю. Филатова, А.В. Потехина, А.К. Осокина, И.В. Ромасов, Е.А. Жарова, Е.А. Ноева, А.Н. Самко, В.П. Масенко, Т.И. Арефьева, С.И. Проваторов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Провоспалительный статус является фактором риска прогрессии коронарного атеросклероза (АС) после коронарного стентирования (КС). Высокоинтенсивная терапия статинами ассоциирована со снижением концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом (вЧСРБ).

**Цель исследования:** определение прогностической значимости снижения предпроцедурного содержания вЧСРБ на фоне высокоинтенсивной терапии статинами в отношении прогрессии коронарного АС в течение года после КС.

**Материалы и методы.** В исследование включено 102 пациента со стабильной стенокардией напряжения перед плановым КС. Группу I ( $n=37$ ) составили пациенты, получавшие 80 мг аторвастатина в течение 7 сут перед и в течение 3 мес после КС с дальнейшей коррекцией дозы с учетом содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); группу II ( $n=65$ ) – пациенты, получавшие 20–40 мг/сут аторвастатина с целью достижения оптимального уровня ЛПНП. Концентрация вЧСРБ определялась исходно, перед КС и через 1, 3, 6 и 12 мес. Прогрессирование коронарного АС диагностировалось при выявлении нового стеноза ( $\geq 50\%$ ) или усугублении существовавшего ( $\geq 20\%$ ) как минимум на 30% при коронароангиографии (КАГ) через год после КС.

**Результаты.** Исходная концентрация вЧСРБ была сопоставимой: 0,21 (0,13; 0,38) и 0,20 (0,1; 0,44) мг/дл ( $p>0,05$ ) в группах I и II соответственно. В группе I значимое снижение вЧСРБ наблюдалось после недели терапии: 0,14 (0,07; 0,32) мг/дл перед КС ( $p<0,05$ ). Прогрессия коронарного АС зарегистрирована у 10 (41%) пациентов группы I и у 20 (47%) – группы II при контрольной КАГ. Концентрация вЧСРБ  $\geq 0,26$  мг/дл в предпроцедурном периоде ассоциировалась с прогрессированием коронарного АС в течение года (отношение шансов 4,2 для объединенной группы пациентов, 95% доверительный интервал 1,4–12,3;  $p=0,01$ ).

**Заключение.** Высокий уровень вЧСРБ перед КС ассоциирован с прогрессией коронарного АС в течение года. Высокоинтенсивная терапия аторвастатином в течение недели перед КС снижает предпроцедурный уровень вЧСРБ.

*Ключевые слова:* атеросклероз, воспаление, коронарное стентирование, С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом, холестерин липопротеинов низкой плотности.

*Для цитирования:* Шинова А.М., Шлевкова Г.В., Филатова А.Ю. и др. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 10–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000144

## Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) decrease during intensive atorvastatin therapy: the presumable impact on atherosclerosis progression after coronary stenting

А.М. Shchinova, G.V. Shlevkova, A.Yu. Filatova, A.V. Potekhina, A.K. Osokina, I.V. Romasov, E.A. Zharova, E.A. Noeva, A.N. Samko, V.P. Masenko, T.I. Arefieva, S.I. Provatorov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Proinflammatory status is the risk factor for coronary atherosclerosis progression after coronary stenting (CS). Intensive statin treatment is associated with hsCRP concentration decline.

**Aim:** to evaluate prognostic significance of preprocedural hsCRP level reduction with intensive statin regimen for coronary atherosclerosis progression during one year after CS.

**Materials and methods.** We enrolled 102 patients with stable angina who were on list for scheduled CS. Group I ( $n=37$ ) patients received atorvastatin 80 mg for 7 days before and 3 months after CS with further dose adjustment according to LDL; group II ( $n=65$ ) patients received atorvastatin 20–40 mg/day for LDL goal achievement. HsCRP level was assessed at baseline, before CS and after 1, 3, 6 and 12 months. Coronary atherosclerosis progression was defined as new  $\geq 50\%$  stenosis or  $\geq 30\%$  increase of  $\geq 20\%$  pre-existing stenosis according to coronary angiography (CA) 1 year after CS.

**Results.** Baseline concentration of hsCRP was comparable: 0.21 (0.13; 0.38) vs. 0.20 (0.1; 0.44) mg/dl in groups I and II, respectively ( $p>0.05$ ). In group I significant hsCRP level decrease to 0.14 (0.07; 0.32) mg/dl ( $p<0.05$ ) was determined after 7 days. Coronary atherosclerosis progression was revealed in 10 (41%) patients in group I and in 20 (47%) in group II according to CA. HsCRP level  $\geq 0.26$  was associated with coronary atherosclerosis progression during 12 months (OR 4.2 for total study group, 95% CI 1.4–12.3;  $p=0.01$ ).

**Conclusion.** Elevated preprocedural hsCRP level is associated with coronary atherosclerosis progression after CS. Intensive atorvastatin regimen for one week before CS leads to preprocedural hsCRP level reduction.

*Keywords:* atherosclerosis, inflammation, coronary stenting, high-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoproteins, hsCRP, LDL.

*For citation:* Shchinova A.M., Shlevkova G.V., Filatova A.Yu., et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) decrease during intensive atorvastatin therapy: the presumable impact on atherosclerosis progression after coronary stenting. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 10–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000144

АС – атеросклероз  
 АСБ – атеросклеротические бляшки  
 ГМГ-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КАГ – коронароангиография  
 КС – коронарное стентирование

ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
 ММП – матриксные металлопротеиназы  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ОХС – общий холестерин  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
 ЭКГ – электрокардиография  
 МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, составляя около половины в структуре сердечно-сосудистой смертности в России [1]. Морфологической основой ИБС является атеросклеротическое поражение коронарного русла. Наряду с нарушениями липидного обмена, в патофизиологию атеросклероза (АС) существенный вклад вносит воспаление, что подтверждается данными о повышении содержания в крови растворимых маркеров воспаления, в частности, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, матриксных металлопротеиназ (ММП) в периферической крови у пациентов с АС [2–5].

СРБ представляет собой гликопротеин, вырабатываемый гепатоцитами в ответ на интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 [6]. СРБ является не только неспецифическим индикатором воспаления, но и активно участвует в патофизиологии АС, способствуя формированию провоспалительного и проатерогенного фенотипа. СРБ осуществляет down-регуляцию эндотелиальной NO-синтазы, стимулирует продукцию эндотелием вазоконстриктора эндотелина-1 и провоспалительного цитокина ИЛ-6 *in vitro* [7]. На культуре клеток эндотелия аорты человека показано, что СРБ стимулирует продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 и, напротив, подавляет продукцию активатора плазминогена эндотелиоцитами *in vitro*, что свидетельствует о его прокоагулянтной активности [8, 9]. Помимо этого, СРБ стимулирует экспрессию эндотелием молекул адгезии и хемотаксиса VCAM-1, ICAM-1, E-селектина и моноцитарного хемоат-

трактантного протеина-1 (МСР-1), что усиливает миграцию и адгезию клеток с провоспалительными свойствами в атеросклеротические бляшки (АСБ) [7, 10]. СРБ активно участвует в дестабилизации АСБ, стимулируя продукцию ММП-1 макрофагами [2]. Более того, СРБ расценивается как самостоятельный прогностический маркер риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11–13].

На данный момент одной из основных групп препаратов, показавших эффективность в первичной и вторичной профилактике ИБС, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – статины. Помимо гиполипидемического эффекта, они обладают плеiotропными воздействиями: антитромботический эффект, улучшение функции эндотелия, антипролиферативные, антиоксидантные, иммуномодулирующие свойства [14, 15]. Одним из наиболее изученных плеiotропных эффектов статинов является противовоспалительный, выражающийся, в частности, в снижении содержания СРБ у пациентов со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом (ОКС) [13, 16–18].

Современная концепция лечения АС и профилактики его осложнений зачастую подразумевает интенсификацию терапии статинами, в том числе у пациентов, подвергавшихся эндоваскулярным вмешательствам. Терапия высокими дозами статинов показала хороший профиль безопасности и эффективности как у пациентов со стабильными формами ИБС, так и перенесших ОКС [13, 16, 19, 20]. Однако некоторые аспекты высокоинтенсивной терапии статинами, в частности, потенциальное ее применение в контексте предоперационной противовоспалительной терапии перед коронарным стентированием (КС), недостаточно исследованы.

**Целью** настоящей работы явилось изучение прогностической значимости снижения уровня СРБ, измеренного высокочувствительным методом (*vc*СРБ), на фоне высокоинтенсивной терапии аторвастатином в предпроцедурном периоде в отношении прогрессии коронарного АС у больных со стабильной ИБС, перенесших плановое эндоваскулярное вмешательство.

## Материалы и методы

**Пациенты.** В исследование включено 102 пациента (80 мужчин и 22 женщины) 60 (56; 66) лет, страдающих ИБС [стабильной стенокардией II–III функциональных классов (ФК)] по шкале Канадской ассоциации кардиологов, госпитализированные для проведения планового КС.

Пациентов рандомизировали в две группы. Группу I составили 37 пациентов, у которых доза аторвастатина при включении в исследование увеличена до 80 мг/сут. Больные

### Сведения об авторах:

*Шлекова Галина Владимировна* – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
*Филатова Анастасия Юрьевна* – лаборант-исследователь лаб. клеточной иммунологии НИИЭК

*Потехина Александра Викторовна* – к.м.н., м.н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Осокина Анна Константиновна* – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Ромасов Иван Васильевич* – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Жарова Екатерина Александровна* – д.м.н., проф., зав. отд. нием легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Ноева Елена Александровна* – к.м.н., с.н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Самко Анатолий Николаевич* – д.м.н., проф., руководитель отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

*Масенко Валерий Павлович* – д.м.н., проф., руководитель лаб. нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистых заболеваний

*Арефьева Татьяна Игоревна* – д.б.н., руководитель лаб. клеточной иммунологии НИИЭК

*Проваторов Сергей Ильич* – д.м.н., в.н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

### Контактная информация:

*Шинова Александра Михайловна* – лаборант-исследователь лаб. клеточной иммунологии НИИЭК, тел.: +7(919)723-39-50, +7(495) 414-69-59; e-mail: alexsasha\_shi@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3631-5026

**Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов**

Критерий	Группа I	Группа II
	Аторвастатин 80 мг (n=37)	Аторвастатин 20–40 мг (n=65)
Возраст, лет	59 (53; 64)	60 (56; 67)
Пол: Мужчины/женщины	27/10	53/12
Артериальная гипертензия, n (%)	<b>37 (100)*</b>	<b>43 (66)*</b>
ПИКС, n (%)	19 (51)	39 (60)
Сахарный диабет типа 2, n (%)	4 (11)	7 (11)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>31,0 (28,0; 34,0)*</b>	<b>27,0 (25,0; 31,0)*</b>
Статус курения, n (%)	25 (67,5)	45 (69)
Количество пораженных сосудов, %	Один – 6, два – 14, три – 6	Один – 11, два – 14, три – 15
ОХС, ммоль/л	<b>4,89 (3,83; 5,6)*</b>	<b>4,06 (3,7; 4,64)*</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86 (2,07; 3,46)	2,42 (2,08; 2,83)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,87; 1,26)	1,01 (0,85; 1,15)
ТГ, ммоль/л	1,32 (1,17; 2,0)	1,29 (0,95; 1,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,74 (5,52; 6,21)	5,75 (5,35; 6,3)

*Примечание.* Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* $p < 0,05$ . ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. Здесь и в табл. 3: ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

**Таблица 2. Содержание вчСРБ в крови пациентов в различные сроки после КС**

Показатель	Исходно	Перед КС	После КС			
			1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Группа I	0,21	<b>0,14</b>	<b>0,14</b>	0,17	0,18	<b>0,11</b>
Аторвастатин 80 мг	(0,13; 0,38)	<b>(0,07; 0,32)*<sup>1</sup></b>	<b>(0,07; 0,25)*<sup>1</sup></b>	(0,07; 0,27)	(0,09; 0,4)	<b>(0,07; 0,23)*<sup>1</sup></b>
Группа II	0,20	0,18	<b>0,15</b>	<b>0,14</b>	0,15	0,12
Аторвастатин 20–40 мг	(0,1; 0,44)	(0,14; 0,31)	<b>(0,07; 0,33)*<sup>1</sup></b>	<b>(0,07; 0,26)*<sup>1</sup></b>	(0,07; 0,27)	(0,06; 0,22)

*Примечание.* Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>По сравнению с исходным значением показателя.

**Таблица 3. Показатели липидного спектра у больных в различные сроки после КС**

Показатель	Исходно	Перед КС	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
ОХС, ммоль/л	4,9 (3,8; 5,6)	<b>4,2</b> <b>(3,7; 4,9)*<sup>1</sup></b>	<b>3,8</b> <b>(3,5; 4,5)*<sup>1,2</sup></b>	<b>3,8</b> <b>(3,3; 4,6)*<sup>1</sup></b>	<b>4,2</b> <b>(3,8; 4,6)*<sup>1,3</sup></b>	<b>4,4</b> <b>(4,1; 4,9)*<sup>3,4</sup></b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 (2,0; 3,5)	<b>2,3</b> <b>(1,9; 3,0)*<sup>1</sup></b>	<b>2,3</b> <b>(1,9; 2,8)*<sup>1</sup></b>	<b>2,1</b> <b>(1,8; 2,6)*<sup>1</sup></b>	<b>2,5</b> <b>(2,1; 2,7)*<sup>1</sup></b>	2,5 (2,2; 2,8)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,2)	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,1)	<b>1,0</b> <b>(0,9; 1,2)*<sup>1,2,3</sup></b>	<b>1,1</b> <b>(1,0; 1,3)*<sup>1,2,3</sup></b>	<b>1,2</b> <b>(1,0; 1,5)*<sup>1,2,3</sup></b>
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,2; 2,0)	1,7 (1,2; 2,2)	<b>1,2</b> <b>(1,0; 1,5)*<sup>1,2</sup></b>	1,3 (1,0; 2,0)	1,4 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 2,0)
Группа II (Аторвастатин 20–40 мг/сут)						
ОХС, ммоль/л	4,0 (3,7; 4,6)	4,0 (3,6; 4,6)	<b>3,8</b> <b>(3,4; 4,4)*<sup>1</sup></b>	<b>3,8</b> <b>(3,5; 4,3)*<sup>1</sup></b>	3,9 (3,6; 4,5)	3,9 (3,5; 4,4)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,1; 2,8)	2,4 (1,8; 2,8)	2,1 (1,8; 2,7)	<b>2,2</b> <b>(1,8; 2,5)*<sup>1</sup></b>	2,3 (2,0; 2,7)	2,3 (1,9; 2,7)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (0,9; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)	<b>1,1</b> <b>(0,9; 1,2)*<sup>1,2,3</sup></b>	<b>1,0</b> <b>(0,9; 1,2)*<sup>1,3</sup></b>	<b>1,0</b> <b>(0,8; 1,2)*<sup>1,3</sup></b>
ТГ, ммоль/л	1,3 (0,9; 1,8)	1,5 (1,0; 2,1)	1,2 (0,8; 1,7)	1,3 (1,0; 1,5)	<b>1,2</b> <b>(0,9; 1,8)*<sup>2</sup></b>	1,2 (0,8; 1,5)

*Примечание.* Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>По сравнению с исходным значением показателя; <sup>2</sup>по сравнению со значением показателя перед КС, <sup>3</sup>по сравнению со значением показателя через 1 мес, <sup>4</sup>по сравнению со значением показателя через 3 мес.

получали аторвастатин в максимальной дозе в течение 7 дней до проведения КС и в течение 3 мес после него. Впоследствии доза аторвастатина уменьшалась до 20–40 мг/сут и корректировалась в соответствии с содержанием в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

В группу II включено 65 пациентов. Коррекция исходной дозы аторвастатина (20–40 мг/сут) осуществлялась постепенно в соответствии с уровнем ХС ЛПНП в крови на основании действующих рекомендаций Европейского кардиологического общества [21].

Пациенты всех групп на момент включения в исследование получали аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, аторвастатин 20–40 мг/сут, β-адреноблокаторы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, нитраты назначались по показаниям.

В исследование не включались пациенты с анамнезом ОКС, инсульта и перенесшие оперативные вмешательства в предшествующие 6 мес; больные с сопутствующей тяжелой соматической патологией, влияющей на прогноз; с анамнезом острых воспалительных или инфекционных заболеваний в предшествующие 2 мес; лица с декомпенсированным сахарным диабетом или нуждающиеся в терапии инсулином; больные с новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и принимавшие иммуномодулирующие препараты.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальные методы обследования), общий и биохимический анализы крови,

электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, пробу на стрессиндуцированную ишемию миокарда (тредмил-тест); селективную коронароангиографию (КАГ) [21].

**Анализ содержания вЧСРБ в крови больных.** Образцы крови для проведения клинического и биохимического анализов, а также для оценки содержания вЧСРБ получены у каждого пациента исходно при включении в исследование, перед проведением КС, спустя 1, 3, 6 и 12 мес после него. Взятие периферической крови производили из кубитальной вены через 12 ч после приема пищи между 8 и 10 ч утра. Образцы крови забирали в цитратный антикоагулянт и хранили не более 2 ч до анализа содержания вЧСРБ. Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным методом на нефелометре Bering Marburg GmbH, Dade (Германия – США) согласно протоколу производителей.

**Коронароангиография.** КАГ осуществлялась при помощи аппарата Allura Xper FD 10/10 (Philips, Нидерланды) или Cologosor (Siemens, Германия) радиальным/фemorальным доступом. Оценивалось состояние магистральных артерий и их боковых ветвей диаметром не менее 2 мм на участках, доступных визуализации. Каждый участок сосуда, подлежащего визуализации, оценивался минимум в двух проекциях. Состояние коронарного русла оценивали исходно и после интракоронарного введения 125 мкг нитроглицерина. Количественная оценка провета сосуда и выраженности стеноза коронарных артерий выполнялась с помощью программы Xcelera R2.2L 1 SP2 (Philips medical systems, Нидерланды, 2009). Ангиограммы оценивались двумя независимыми операторами.

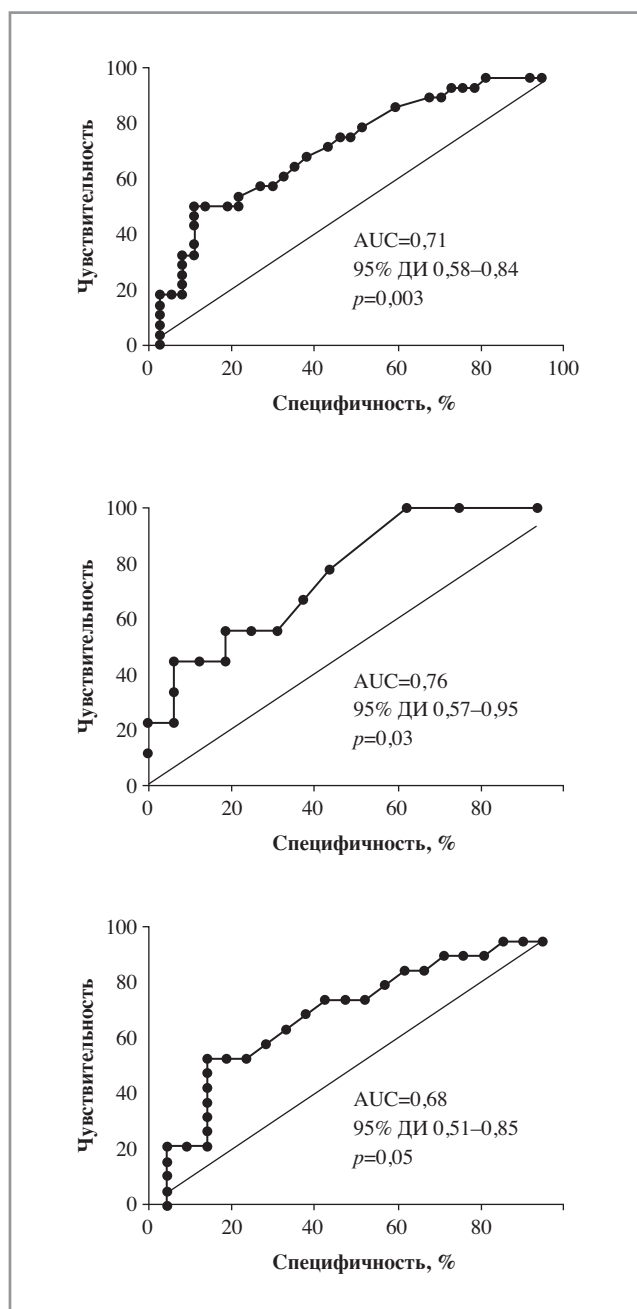
Контрольная КАГ через год после КС проводилась при наличии у пациента возобновившейся стенокардии или нарастание ее функционального класса, или в случае положительной/неинформативной нагрузочной пробы. Контрастирование сосуда выполнялось в тех же проекциях, что и при исходной КАГ. Прогрессирование коронарного АС расценивалось как появление нового стеноза (50% и более) или усугубление существовавшего (20% и более) как минимум на 30%.

**Статистический анализ данных.** Исследуемые признаки обозначались как медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили) ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Количество случаев в группах обозначалось как «n». При статистической обработке динамики показателей относительно исходных уровней использовался W-критерий Уилкоксона, для попарных межгрупповых сравнений – U-критерий Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественным признакам использовался двусторонний критерий Фишера. Для анализа диагностической ценности различных показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с использованием программного обеспечения PRISM. Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризовало наивысшую диагностическую ценность показателя. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 8.0.

## Результаты

Группы сопоставимы по основным клинико-лабораторным параметрам, представленным в **табл. 1**, за исключением артериальной гипертензии в анамнезе, индекса массы тела (ИМТ) и уровня общего холестерина (ОХС).

Исходные значения концентрации вЧСРБ в группах сопоставимы. В группе высокоинтенсивной терапии значимое снижение вЧСРБ достигалось к моменту эндovasкулярного вмешательства и сохранялось в течение месяца, в то время как в группе стандартного лечения значимое снижение



**ROC-кривые, иллюстрирующие диагностическую значимость содержания вЧСРБ в предпроцедурном периоде в отношении прогрессирования коронарного АС в общей группе пациентов и в группах I и II соответственно.**

вЧСРБ отмечалось только через месяц после его проведения (**табл. 2**). После 3 мес высокоинтенсивной терапии доза аторвастатина уменьшена до 20–40 мг/сут и в дальнейшем корректировалась в соответствии с уровнем ХС ЛПНП.

Контрольная КАГ проведена у 24 (65%) и 42 (65%) пациентов групп I и II соответственно. Прогрессия коронарного АС зарегистрирована у 10 (41%) пациентов группы I и у 20 (47%) больных группы II по результатам контрольной КАГ. По частоте прогрессирования АС группы значимо не различались. Концентрация вЧСРБ 0,26 мг/дл и более в предпроцедурном периоде ассоциировалась с прогрессированием коронарного АС в течение 12 мес, отношение шансов в объединенной группе пациентов составило 4,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–12,3;  $p = 0,01$  (**см. рисунок**).

Несмотря на терапию максимальной дозой аторвастатина, целевые уровни липидного спектра достигнуты не у всех пациентов. Динамика содержания липидов в группах была сопоставимой (табл. 3).

## Обсуждение

Способность статинов снижать содержание воспалительных маркеров, включая СРБ, сывороточный амилоид А и ИЛ-6 в крови пациентов с АС общеизвестна [6, 22–24]. Установлено, что прием статинов с целью первичной и вторичной профилактики ИБС эффективен у лиц с исходно повышенным содержанием вЧСРБ [17, 25]. Известно, что при проведении ангиопластики со стентированием коронарных артерий исходно высокая концентрация вЧСРБ ассоциирована с повышенным риском развития рестеноза и повторных эндоваскулярных вмешательств [26–29].

Противовоспалительная терапия у пациентов с АС представляется особенно актуальной в связи с данными исследования CANTOS, продемонстрировавшего, что иммунотерапия препаратом канакинумаб, который представляет собой моноклональные антитела к ИЛ-1-бета, у пациентов с исходно повышенным содержанием вЧСРБ ( $\geq 2$  мг/л) снижает частоту нелетального инфаркта, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо [30].

В мировой клинической практике на основании результатов многочисленных исследований вЧСРБ по праву занимает лидирующую позицию как прогностический маркер риска развития ССО. Однако на данный момент в литературе нет сведений об оптимальных сроках проведения высокоинтенсивной терапии статинами, в результате которой происходит значимое снижение концентрации воспалительных маркеров в крови.

Нам удалось показать быстрое противовоспалительное действие аторвастатина при увеличении его дозы с 20–40 до 80 мг/сут в период подготовки к плановому КС у больных со стабильной стенокардией, которое проявлялось в значимом снижении концентрации вЧСРБ в течение недели. После проведения КС на фоне продолжающейся терапии высокой дозой аторвастатина концентрация вЧСРБ в крови существенно не менялась.

Обсуждая результаты контрольной КАГ при подгрупповом анализе и в объединенной группе больных, мы показали, что высокие уровни вЧСРБ в предпроцедурном пе-

риоде ассоциированы с прогрессией коронарного АС в течение года. Отсутствие значимых различий в частоте прогрессирования АС в группах может объясняться недостаточной статистической мощностью исследования на данном этапе работы.

Учитывая данные литературы, можно предположить, что одним из возможных механизмов реализации статинами их противовоспалительного действия является ингибирование синтеза или эффектов СРБ. Однако молекулярные механизмы, подтверждающие данную связь, не установлены. Продемонстрировано, что статины увеличивают содержание антиатерогенных регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови и их аккумуляцию в АСБ [15, 31–33]. Помимо того, статины снижают экспрессию рецепторов хемокинов CCR5 на поверхности CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и моноцитов, что ингибирует хемотаксис иммунных клеток с провоспалительными свойствами в сосудистую стенку [34–36]. Описано снижение экспрессии MCP-1, одного из хемоаттрактантов моноцитов, эндотелиоцитами аорты и крупных артерий в результате действия статинов [37].

## Заключение

Статины являются препаратами первой линии для лечения больных ИБС. В последние годы показания к терапии высокими дозами статинов ввиду доказанной ее эффективности и безопасности расширяются. Согласно полученным нами данным, высокоинтенсивная терапия аторвастатином ассоциируется со снижением предпроцедурного уровня вЧСРБ. Однако, несмотря на снижение уровня вЧСРБ как перед КС, так и в отсроченном периоде после эндоваскулярного вмешательства, вероятность прогрессии коронарного АС сохраняется как при активной липидснижающей терапии, так и при использовании стандартных доз аторвастатина. Данные результаты могут свидетельствовать о необходимости поиска новых лекарственных препаратов и отработки сроков и режимов высокоинтенсивной терапии статинами в предпроцедурном и последующем периодах при КС у больных с активным провоспалительным фоном.

Работа выполнена при поддержке гранта  
РФФИ 17-04-00127.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гребенщикова И.А. Эпидемиология ишемической болезни сердца и значение показателей периферического атеросклероза и функционального состояния почек в развитии коронарной болезни сердца у мужчин. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;(5) [Grebenshchikova IA. Epidemiology of coronary artery disease and significance of indices of peripheral atherosclerosis and functional state of the kidneys in the development of ischemic heart disease in men. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011;(5) (In Russ.)].
2. Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:61-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000104014.24367.16
3. Wågsäter D, Zhu C, Björkegren J, Skogsberg J, Eriksson P. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-)Apob(100/100) mouse. *Int J Mol Med*. 2011;28:247-53. doi: 10.3892/ijmm.2011.693
4. Dabek J, Glogowska-Ligus J, Szadorska B. Transcription activity of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinase genes and their tissue inhibitor (TIMP-2) in acute coronary syndrome patients. *J Postgrad Med*. 2013;59:115-20. doi: 10.4103/0022-3859.113836
5. Guo C, et al. Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hs-CRP and MMP-9. *Exp Ther Med*. 2014;7:1177-80. doi: 10.3892/etm.2014.1565
6. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis, JE. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res*. 1997;16:127-36. doi: 10.1007/BF02786357
7. Szmítko PE, Verma S. C-reactive protein and statins: IL-8 as a molecular link? *Clin Sci Lond Engl*. 2005;108:493-5. doi: 10.1042/CS20050093
8. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2216-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000183718.62409.ea
9. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404. doi: 10.1161/01.cir.0000052617.91920.fd

10. Mirjanic-Azaric B, et al. Atorvastatin in stable angina patients lowers CCL2 and ICAM1 expression: pleiotropic evidence from plasma mRNA analyses. *Clin Biochem.* 2013;46:1526-31. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.006
11. Ferri C, et al. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2007;13:1631-45. doi: 10.2174/138161207780831301
12. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation.* 1999;100:1148-50. doi: 10.1161/01.cir.100.11.1148
13. Ridker PM, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-8. doi: 10.1056/NEJMoa042378
14. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1712-9. doi: 10.1161/hq1101.098486
15. Mausner-Fainberg K, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T-cells. *Atherosclerosis.* 2008;197:829-39. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031
16. Nissen SE, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80. doi: 10.1001/jama.291.9.1071
17. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70. doi: 10.1001/jama.286.1.64
18. Kim J-S, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:332-9. doi: 10.1016/j.jcin.2009.11.021
19. Isaacsohn JL, et al. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE)-rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:250-2. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00872-9
20. LaRosa JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa050461
21. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>
22. Kinlay S, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation.* 2003;108:1560-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000091404.09558.AF
23. Loppnow H, et al. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med.* 2011;15:994-1004. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x
24. Miyazaki Y, et al. Effect of statins on atherogenic serum amyloid A and  $\alpha$ 1-antitrypsin low-density lipoprotein complexes. *Int J Cardiol.* 2016;225:332-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.116
25. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1813-8. doi: 10.1161/01.cir.103.13.1813
26. Park D-W, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2009;120:1987-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876763
27. Delhaye C, et al. Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2010;105:826-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.064
28. Iijima R, et al. Pre-procedural C-reactive protein levels and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart Br Card Soc.* 2009;95:107-12. doi: 10.1136/hrt.2008.153635
29. Park D-W, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart Br Card Soc.* 2007;93:1087-92. doi: 10.1136/hrt.2006.099762
30. Ridker PM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
31. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)/CD25(+) regulatory T-cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2006;27:2530-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl222
32. Kim YC, Kim KK, Shevach EM. Simvastatin induces Foxp3+ T regulatory cells by modulation of transforming growth factor-beta signal transduction. *Immunology.* 2010;130:484-93. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03269.x
33. Meng X, et al. Statins induce the accumulation of regulatory T-cells in atherosclerotic plaque. *Mol Med Camb Mass.* 2012;18:598-605. doi: 10.2119/molmed.2011.00471
34. Filatova AYu, Kuznetsova GV, Shchinova AM, Osokina AK, Potekhina AV, et al. Influence of short-term intensive atorvastatin therapy on lymphocyte and monocyte subpopulations and CCR2, CCR5, CX3CR1 and TLR4 expression in blood of patients with stable angina. 85<sup>th</sup> EAS Congress, Prague, 2016.
35. Nabatov AA, Pollakis G, Linnemann T, Paxton WA, de Baar MP. Statins disrupt CCR5 and RANTES expression levels in CD4(+) T-lymphocytes in vitro and preferentially decrease infection of R5 versus X4 HIV-1. *PLoS One.* 2007;(2):e470. doi: 10.1371/journal.pone.0000470
36. Veillard NR, et al. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis.* 2006;188:51-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.015
37. Martínez-González J, Alfón J, Berrozpe M, Badimon L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 2001;159:27-33. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00469-5

Поступила 19.04.2018