

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200409

АТЕРОСКЛЕРОЗ СПОНТАННЫЙ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ – ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?

Н.Г. Ложкина, О.М. Пархоменко

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52*

В статье проанализировано состояние проблемы быстро прогрессирующего атеросклероза в сравнении со спонтанным, или классическим, течением заболевания. Выделены наиболее известные факторы, обуславливающие ускоренное течение атеросклероза, и перспективы терапевтического воздействия. В анализе использованы данные из публикаций за последние пять лет на основе баз данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ.

Ключевые слова: прогрессирующий атеросклероз, спонтанный атеросклероз.

Атеросклероз – универсальный хронический эволюционно сформировавшийся процесс. Распространенность и выраженность его неуклонно возрастают по мере старения населения. Современное развитие экономики и урбанизация, несомненно, способствовали изменению привычек питания в сторону употребления насыщенных жиров и углеводов, малоподвижному образу жизни, что сыграло роль в «омоложении» атеросклероза у ряда лиц [1, 2].

В последние десятилетия появилось представление о двух видах течения атеросклероза: спонтанном (классическом) и ускоренном, или прогрессирующем. Общеизвестным является представление о ключевой роли повреждения артериальных сосудов в патогенезе атеросклероза, в частности спонтанного, или классического. Хроническое (непрерывное) повреждение эндотелия артерий происходит при спонтанном атеросклерозе, в основном из-за турбулентности кровотока или других факторов, что приводит к функциональным изменениям эндотелиальных клеток. Это так называемое повреждение 1-го типа, оно сопровождается накоплением липидов. Одновременно или позже активируется адгезия клеточных элементов, моноцитов и тромбоцитов. Гладкомышечные клетки также реаги-

руют на данный процесс, выделяя различные факторы роста, что приводит к их миграции и разрастанию. В результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка, описанная во всех академических учебниках и руководствах [3].

Синдром ускоренного атеросклероза впервые описан у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, операцию аортокоронарного шунтирования или чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [4]. В последнем случае, в отличие от спонтанного атеросклероза, обнажение эндотелия, или повреждение 2-го типа с последующим образованием тромба и первичной преобладающей пролиферацией гладкомышечных клеток, как полагают, играет значимую роль в прогрессировании атеросклероза. Считается, что данному процессу способствуют преимплантационное повреждение, денервация, вирусная инфекция, дислипидемия и иммунное повреждение [4]. Попытки замедлить его с помощью иммуносупрессоров не привели к желаемому результату [5].

По данным разных авторов, до 20 % венозных трансплантатов, применяемых при аортокоронарном шунтировании, «закрываются» к концу первого года, а через 5 лет – до 35 %. Данный процесс способствует росту повторных

Ложкина Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии, кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Пархоменко Ольга Михайловна – зам. главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1», SPIN-код: 0000-0000; ORCID ID: 0000-0003-4736-6491, e-mail: parh.om@mail.ru

случаев острой коронарной ишемии, как фатальных, так и нефатальных. Причинами служит механическое повреждение во время подготовки венозных трансплантатов и в момент самой операции, что приводит к эндотелиальному повреждению уже так называемого 3-го типа (денудация с повреждением как интимы, так и меди) [5]. У этих пациентов воздействие таких факторов риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, вызывает раннее образование тромба и острую окклюзию. Кроме того, «артериализация» венозного трансплантата снижает продукцию простациклина – индуктора тромбоцитарной агрегации [6]. Следовательно, ранние окклюзии венозных трансплантатов имеют тромботическое происхождение [7].

Самый ранний опыт чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) не сопровождался имплантацией внутрикоронарных стентов, поэтому часто осложнялся реокклюзиями коронарных артерий (КА) [8]. Показано, что при надувании баллона возникает эндотелиальное повреждение 2-го или 3-го типа, приводящее к агрегации тромбоцитов и тромбозу. На 3–4-й день возобновляется рост эндотелия. На 2–3-й неделе после вмешательства в процесс вовлекаются гладкомышечные клетки [9]. С внедрением стентирования при ЧКВ, в частности стентов с лекарственным покрытием, описанные осложнения стали значительно реже [10].

Хотя общепризнанного определения быстро прогрессирующего атеросклероза не существует, тем не менее во многих исследованиях, описывающих это явление, использовалось следующее определение: уменьшение диаметра сосуда на 10 % и более, наличие по крайней мере одного ранее существовавшего 50%-го стеноза или сужение на 30 % от исходного 50%-го стеноза, или прогрессирующее поражение до полной окклюзии в течение нескольких месяцев [11]. Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и некоторые генетические факторы.

Впервые роль вазоспазма в прогрессии атеросклероза КА описана в 1991 г. [10]: у большинства наблюдаемых пациентов произошел рост размеров атеросклеротических бляшек в КА в течение четырех лет, наиболее сильная корреляция выявлена между положительным тестом на вазоспазм с эргоновином и прогрессированием заболевания. В экспериментальных исследованиях на животных показана роль интрамурального кровоизлияния в КА, возникающего при вазоспазме, в прогрессии атеросклероза. Вазоспазм также может вызвать эндотелиальную дисфункцию [12]. При остром, или «внезапном», коронарном спазме может произойти разрыв ка-

пилляров, так же как и самой бляшки, с последующим коронарным тромбозом [13]. Принимая во внимание данное обстоятельство, пациентов с вазоспастической стенокардией следует лечить агрессивно.

Следующим механизмом, запускающим преждевременный стенозирующий процесс КА, является наличие так называемых «сложных коронарных поражений» [14]. Эта морфология определяется как поражение с неровными границами, выступающими краями и внутрикоронарными тромбами. Анализ ангиографических исследований показал, что сложная морфология КА ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда [15, 16]. Другие авторы показали связь подобной картины с быстрым прогрессированием атеросклероза [17, 18]. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях выявлена роль сложных поражений, таких как бифуркационные, хронические тотальные, стеноз ствола левой КА, стенозы артерий малого диаметра и диффузные поражения [8]. Выполнение хирургических процедур, и прежде всего баллонной ангиопластики со стентированием, в таких случаях приводило к более высоким темпам прогрессирования коронарного стеноза: уменьшение на 20 % и более минимального диаметра стеноза ранее существовавшего поражения или прогрессирование на 30 % и более любого поражения до новой полной коронарной окклюзии в течение 6–12 месяцев [19]. Впервые такие исследования проводились в 90-е годы прошлого столетия, когда использовалась монотерапия аспирином, а применение статинов не было систематическим [20–23]. Позже, в эпоху двойной антитромбоцитарной терапии, назначаемой после острых коронарных событий и ЧКВ, также показаны более высокие темпы быстрого прогрессирования сложных поражений КА [24].

В начале двадцатого века признали, что с ростом и старением организма, помимо формирования субстрата атеросклеротической бляшки, изменяется архитектура стенки сосуда [25]. При рождении самый внутренний слой сосудов состоит исключительно из эндотелиальных клеток, прикрепленных к нижележащему матриксу и окруженных внутренней эластичной пластиной, в то время как медиальный слой имеет пластинчатые единицы, состоящие из гладкомышечных клеток сосудов, соединительной и эластичной ткани. Богатая коллагеном адвентиция включает фибробласты, периваскулярные нервы, перициты, адипоциты, а также резидентные популяции лейкоцитов. Из-за градиента давления диффузия растворенных веществ через проницаемую среду, такую как стенка сосуда, облегчается высоким внутриартериальным давлением и зависит от проницаемости эндоте-

лиального слоя. В дальнейшем толщина и клеточная сложность интимы увеличиваются [26]. В условиях гипоксии в стенке крупных кровеносных сосудов образуются мелкие артериальные сосуды, или *vasa vasorum*, питающие «родительский» сосуд.

Существует несомненная корреляция между неоваскуляризацией артериальной стенки и прогрессированием атеросклероза. Толщина стенки кровеносного сосуда является важным, но не единственным параметром, регулирующим неоваскуляризацию. В частности, воспаление активизирует неоангиогенез. Так, при экспериментальном атеросклерозе у «незараженных» КА лабораторных свиней плотность *vasa vasorum* была значительно меньше, чем у свиней с гиперхолестеринемией [27]. Аналогичный патологический процесс обнаружен у мышей, однако в присутствии ингибиторов ангиогенеза образование *vasa vasorum* снижается. Подобный эффект наблюдался у онкологических больных после лечения антиангиогенными препаратами [28].

Связь между атеросклерозом и неоваскуляризацией внутри бляшки обнаружили R.A. Colas et al. [29] и G.K. Hansson et al. [30], а идеи о ее механизме представили V.G. Kral et al. [31], которые смогли идентифицировать разрыв капилляров, сопровождающийся попаданием эритроцитов и тромбоцитов в бляшку, как причину прогрессирования бляшки, разрыва и коронарного тромбоза (кровоизлияния в бляшку). В последние десятилетия также доказана роль последнего как важного триггера прогрессирования, нестабильности и разрыва бляшки [3, 32]. Однако неоваскуляризация внутри бляшки также ассоциирована с ее уязвимостью и эрозией даже при отсутствии кровоизлияния. Более того, микрососуды в бляшке экспрессируют ряд веществ (факторы межклеточной адгезии и адгезии сосудистых клеток, E-селектин и др.), которые способствуют дальнейшему привлечению воспалительных клеток [27].

При проведении аортокоронарного шунтирования используют подкожные вены. В процессе их забора соединительная ткань, содержащая *vasa vasorum*, отделяется от вены [28, 29]. Это нередко сопровождается веноспазмом, который может способствовать заболеванию и даже отторжению венозного трансплантата [5].

Несомненна роль воспалительных маркеров. Эндотелины представляют собой семейство сильнодействующих сосудосуживающих пептидов с митогенными свойствами. Показано, что области, богатые макрофагами, гиперклеточные участки с неоваскуляризацией и области с признаками предшествующего внутрибляшечного кровоизлияния в значительной степени связаны с присутствием эндотелина-1. Ускоренная про-

лиферация сосудистых клеток может быть механизмом, способствующим быстрому прогрессированию коронарного поражения [30].

Обнаружено, что повышенный уровень сыровороточного липопротеина А (Lp А) независимо связан с быстрым прогрессированием заболевания [31]. Хотя в этом исследовании не оценивались другие известные маркеры, ассоциированные с воспалением, тем не менее по классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний сравниваемые группы (с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза) между собой не различались. Lp А, в состав которого входит аполипопротеин В-100, имеет высокую степень структурной гомологии с плазминогеном и ослабляет активацию последнего стрептокиназой и тканевым активатором плазминогена, а также конкурирует с плазминогеном за сайты связывания с эндотелиальными клетками, тромбоцитами, фибриногеном и фибрином. Lp А присутствует в тонких фиброатеромах и преимущественно секретируется макрофагами. Таким образом, он оказывает антифибринолитическое действие. Также показано, что Lp А стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток человека [33]. Исследование 123 пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших ЧКВ и через год подвергнутых коронарной ангиографии, показало, что активность липопротеинлипазы А2 является независимым предиктором быстрого прогрессирования исходно некротических поражений КА [34].

Японские исследователи выявили, что факторами риска прогрессирования стеноза КА в течение семи месяцев после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST были повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) при поступлении (отношение шансов 2,92) и после ЧКВ (отношение шансов 2,67), а также сложные коронарные стенозы, выявленные в момент индексного события. В этом исследовании исключались пациенты с повышенным уровнем СРБ другого генеза. В другой работе с участием 124 пациентов с хронической стабильной стенокардией, ожидающих ангиопластику, показано, что СРБ является независимым предиктором быстрого прогрессирования заболевания. Повторная коронарная ангиография у этих больных проводилась в среднем через 4,8 месяца [19].

Травма, связанная с диагностической частью процедуры, может вызвать воспалительную реакцию. Во время надувания баллона и имплантации стента разрушается бляшка и повреждается КА. Разрушение уязвимой бляшки также вызывает микроэмболизацию и мионекроз, который и является основным источником воспалительных стимулов у таких пациентов. Считается, что СРБ эндогенно продуцируется в стенке

сосуда или в коронарных атеросклеротических бляшках, поврежденных ЧКВ. Быстрое прогрессирование некротических поражений может быть результатом отрицательного ремоделирования и организации кровоизлияний в бляшках или повторных субклинических разрывов и кровоизлияний [35]. Выраженность увеличения содержания СРБ определяется индивидуальной реакцией. Следовательно, у пациентов с повышенной общей воспалительной реакцией уровень СРБ после ЧКВ будет больше, и, таким образом, возрастает вероятность, что именно у них следует ожидать быстрое прогрессирование атеросклероза.

В работе [32] показана роль неоптерина, продуцируемого активированными макрофагами, которые в свою очередь приводят к разрушению фиброзной оболочки атероматозных поражений. Этот процесс стимулируется гамма-интерфероном. Авторы предположили, что активация моноцитов и макрофагов играет патогенную роль в уязвимости бляшек и ускорении прогрессирования стенозов КА. Ограничением исследования является то, что маркеры воспаления оценивались однократно, без динамических наблюдений.

В исследовании [36] изучены данные о 77 пациентах с острым коронарным синдромом в сравнении с лицами со стабильной стенокардией, которым выполнялись коронарные ангиограммы с интервалом в 6 месяцев. При поступлении в клинику у больных определяли содержание остеопонтина (активирует высвобождение матриксной металлопротеиназы), а также выраженность неоангиогенеза, кровотечения, дегенерации фиброзной покрышки бляшки и, как следствие, тромботических осложнений. Исходный повышенный уровень остеопонтина коррелировал с быстрым прогрессированием коронарных атеросклеротических бляшек [19], которое определялось как уменьшение диаметра на 10 % и более, по крайней мере, одного предшествующего стеноза или более чем на 30 % и менее чем на 50 % от исходного, уменьшение диаметра сосуда до 50 %, прогрессирование поражения до полной окклюзии или уменьшение диаметра на 50 % или более в ранее успешно стентированном сегменте. Другими маркерами, измеренными в этом исследовании, были концентрация СРБ и интерлейкина-6, которые не показали статистически значимой корреляции с прогрессированием КА после коррекции других изучаемых факторов [36].

В ряде исследований описывается роль «пятнистой» кальцификации. Кальцификация КА может происходить в результате сложного регулируемого процесса биоминерализации, напминающего остеогенез. «Пятнистая» кальци-

нированная бляшка может содержать больше липидов и воспалительных агентов, чем некальцифицированные поражения [16, 17]. «Пятнистый» кальциноз определяется как наличие очагов длиной 1–4 мм, содержащих дугу кальцификации менее 90°. А. Afolabi et al. изучили в общей сложности более тысячи стабильных пациентов, у которых проведена динамическая оценка КА, и обнаружили, что «пятнистый» кальциноз ассоциировался с большим объемом атеромы [37]. Показана также низкая эффективность интенсивной статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [23].

Системные заболевания соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и высокой смертностью от них. В частности, показано быстрое прогрессирование атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом [32], что, скорее всего, связано с воспалением. Патогенетическое противовоспалительное лечение метотрексатом способствует снижению прогрессирования стенозирования КА [38].

Принимая во внимание данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление играет важную роль в прогрессировании бляшек, терапевтическое воздействие на воспаление рассматривается как дополнительная к снижению содержания липопротеинов низкой плотности стратегия для уменьшения риска атеросклеротического сосудистого заболевания [39, 40]. Эта идея была положена в основу недавно законченного исследования CANTOS, в котором изучено около 10 000 пациентов с целью определения возможности снизить частоту повторных сердечно-сосудистых событий у лиц с инфарктом миокарда в анамнезе и повышенным уровнем С-реактивного белка путем введения канакиумаба. Более 90 % больных получали сопутствующую терапию статинами. Результаты CANTOS продемонстрировали весьма оптимистичные данные: прием 150 мг канакиумаба каждые 3 месяца приводил к статистически значимому снижению основной комбинированной конечной точки, а именно нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0,85 по сравнению с плацебо, $p = 0,021$). Этот эффект был связан с уменьшением уровня СРБ, но без значительных изменений концентрации липопротеинов низкой или высокой плотности в плазме [41]. Таким образом, исследование CANTOS показало положительный эффект блокирования воспаления независимо от роли липидов, подчеркивая перспективность терапии, направленной против воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Хроническое употребление табакосодержащих продуктов и разнообразных курительных смесей, вероятно, является относительно новым фактором риска прогрессирования атеросклероза. Перечисленные вещества повреждают эндотелий, способствуют вазоспазму, повреждению и тромбообразованию артериальных сосудов, напоминая изменения в КА, описанные при хроническом употреблении кокаина. Рандомизированных клинических исследований в этом направлении не было, но имеется ряд наблюдений, когда значительное прогрессирование коронарного атеросклероза произошло у молодых пациентов (в возрасте от 30 лет) в течение 9–16 месяцев [42].

В последние годы активно изучается роль новых фундаментальных показателей, в частности, микроРНК – небольших некодирующих РНК, которые могут влиять на работу генов. Изменение экспрессии ряда микроРНК связано с атеросклерозом [43], а значит, гены-мишени могут также влиять на его прогрессирование. Например, miR-126 обладает атеропротекторным действием за счет уменьшения экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и ингибирования ангиогенеза в зрелых эндотелиальных клетках. Однако в условиях гипоксии описан несколько обратный эффект этой микроРНК, а именно стимуляция неоангиогенеза, что, как уже было сказано выше, является проатерогенным фактором. Подобный дуализм эффектов описан и в отношении других микроРНК – miR-92a, miR-221 и miR-222 [44].

Итак, персистирующее воспаление управляет ангиогенезом, развитием бляшек и возникновением сердечно-сосудистых событий. Повышенный уровень СРБ и других маркеров воспаления связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение содержания воспалительных маркеров, как было показано, также коррелирует с сердечно-сосудистыми исходами, как и уменьшение концентрации липидов, являющееся классической терапевтической целью. Воспаление адвентиции, инфильтрация макрофагами и экспансия vasa vasorum сопровождают элевацию воспалительных показателей. Возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается усиленным образованием vasa vasorum при аутоиммунном ревматоидном артрите. Несомненна взаимосвязь этих факторов с «пятнистой» кальцификацией, содержанием остеопонтина и других маркеров. Классические факторы риска – пол, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление табакосодержащих продуктов, несомненно, влияют кумулирующим образом на прогрессию атеросклероза.

Особые свойства относительно новых изучаемых показателей (микроРНК), такие как кле-

точно-специфическая экспрессия и регуляция, делают их привлекательными для изучения и определения терапевтического потенциала. Таким образом, очевидно, что синдром ускоренного атеросклероза представляет собой проблему, требующую дальнейшего изучения и понимания законов прогрессии заболевания с целью стратификации риска и оптимального ведения страдающих им пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Hasturk H., Abdallah R., Kantarci A., Nguyen D., Giordano N., Hamilton J., van Dyke T.E. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35(5): 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
3. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2016 Feb 19; 118 (4): 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956
4. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.*, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586
5. Dierickx D., Tousseyn T., Olivier G. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2015; 126 (20): 2274–2283. doi: 10.1182/blood-2015-05-615872
6. Haverich A. A surgeon's view on the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, 2017; 135 (3): 205–207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407
7. Gimbrone Jr M.A. Garcia-Cardeca G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016; 118: 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
8. Song P., Fang Z., Wang H., Cai Y., Rahimi K., Zhu Y., Fowkes F.G.R., Fowkes F.J.I., Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Peige Song*, 2020; 8 (5): E721–E729. doi: 10.1016/S2214-109X (20) 30117-0
9. Motoyama S., Ito H., Sarai M., Kondo T., Kawai H., Nagahara Y., Harigaya H., Kan S., Annj H., Taka-

- hashi H., Naruse H., Ishii J., Hecht H., Shaw L.J., Ozaki Y., Narula J. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66: 337–346. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.069
10. Ahmadi A., Leipsic J., Blankstein R., Taylor C., Hecht H., Stone G.W., Narula J. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ. Res.*, 2015; 117: 99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305637
 11. Ahmadi A., Narula J. Precluding revascularization in stable coronary disease: the power of double negatives. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72: 1936. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1040
 12. Park H.B., Heo R., ó Hartaigh B., Cho I., Granisar H., Nakazato R., Leipsic J., Mancini G.B.J., Koo B.-K., Otake H., Budoff M.J., Berman D.S., Erglis A., Chang H.-J., Min J.K. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2015; 8: 1–10. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.11.002
 13. Ferencik M., Mayrhofer T., Bittner D.O., Emami H., Puchner S.B., Lu M.T., Meyersohn N.M., Ivanov A.V., Adami E.C., Patel M.R., Mark D.B., Udelson J.E., Lee K.L., Douglas P.S., Hoffmann U. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.*, 2018; 3: 144–152. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4973
 14. Ahmadi A., Leipsic J., Øvrehus K.A., Gaur S., Bagliella E., Ko B., Dey D., LaRocca G., Jensen J.M., Bøtker H.E., Achenbach S., de Bruyne B., Nørgaard B.L., Narula J. Lesion-specific and vessel-related determinants of fractional flow reserve beyond coronary artery stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2018; 11: 521–530. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.020
 15. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003
 16. Ahmadi A., Stone G.W., Leipsic J., Serruys P.W., Shaw L., Hecht H., Wong G., Nørgaard B.L., Gara P.T.O., Chandrashekar Y., Narula J. Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiol.*, 2016; 1: 350. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0263
 17. 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., Cademartiri F., Maffei E., Marques H., Leipsic J.A., Shin S., Choi J.H., Chinnaiyan K., Raff G., Virmani R., Samady H., Stone P.H., Berman D.S., Narula J., Shaw L.J., Bax J.J., Min J.K. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2018; 11 (10): 1475–1484. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015
 18. Ahmadi A., Narula J. Primary and secondary prevention, or subclinical and clinical atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2017; 10 (4): 447–450. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.002
 19. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review. *Thrombosis*, 2015; 2: 1–6. doi: 10.1155/2015/634983
 20. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Role of lipids and intraplaque hypoxia in the formation of neovascularization in atherosclerosis. *Ann. Med.*, 2017; 49 (8): 661–677. doi: 10.1080/07853890.2017.1366041
 21. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D., Baez J., Cawley M., Klein J., Hainer J., Plutzky J., Cannon C.P., Nasir K., di Carli M.F., Bhatt D.L., Blankstein R. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (3): 292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007
 22. Mitchell J.D., Fergestrom N., Gage B.F., Paisley R., Moon P., Novak E., Cheezum M., Shaw L.J., Villines T.C. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (25): 3233–3242. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.051
 23. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., Shimomura H., Yamashita T., Yamanaga K., Komura N., Sakamoto K., Oka H., Nakao K., Nakamura S., Ishihara M., Matsui K., Sakaino N., Nakamura N., Yamamoto N., Koide S., Matsumura T., Fujimoto K., Tsunoda R., Morikami Y., Matsuyama K., Oshima S., Kaikita K., Hokimoto S., Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66 (5): 495–507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
 24. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., Jñni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.-J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (3): 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
 25. Xu J., Lu X., Shi G.-P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16 (5): 11574–11608. doi: 10.3390/ijms160511574
 26. Zheng L., Yang W.J., Niu C.B., Zhao H.L., Wong K.S., Leung T.W.H., Chen X.Y. Correlation of adventitial vasa vasorum with intracranial atherosclerosis: a post-mortem study. *J. Stroke*, 2018; 20 (3): 342–349. doi: 10.5853/jos.2018.01263
 27. Alfonso F., de la Torre Hernández J.M. Vasa vasorum and coronary artery disease progression: optical coherence tomography findings. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Img.*, 2016; 17 (3): 280–282. doi: 10.1093/ehjci/jev318
 28. Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003
 29. Colas R.A., Souza P.R., Walker M.E., Burton M., Zaslona Z., Curtis A.M., Marques R.M., Dalli J. Impaired production and diurnal regulation of vas-

- cular RvDn-3 DPA increase systemic inflammation and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2018; 122(6): 855–863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312472
30. Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J. Int. Med.*, 2015; 278 (5): 483–493. doi: 10.1111/joim.12406
 31. Kral B.G., Kalyani R.R., Yanek L.R. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy african americans with a family history of early onset coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2016; 118 (5): 656–661. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.020
 32. Rincón I., Polak J.F., O'Leary D.H., Battafarano D.F., Erikson J.M., Restrepo J.F., Molinf E., Escalante A. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; 74: 1118–1123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
 33. Welsh P., Grassia G., Botha S., Sattar N., Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *Br. J. Pharmacol.*, 2017; 174 (22): 3898–3913. doi: 10.1111/bph.13818
 34. Shin S., Park H.B., Chang H.J., Arsanjani R., Min J.K., Kim Y.-J., Lee B.K., Choi J.-H., Hong G.-R., Chung N. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study. *JACC Img.*, 2017; 10 (4): 437–446. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.04.013
 35. 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., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Smiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.G. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
 36. Mazzone A., Parri M.S., Giannesi D., Ravani M., Vagheti M., Altieri P., Casalino L., Maltinti M., Balbi M., Barsotti A., Berti S. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coronary Artery Dis.*, 2011; 22 (3): 179–187. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283441d0b
 37. Afolabi A., Mustafina I., Zhao L., Li L., Sun R., Hu S., Zhang S., Jia H., Guilio G., Yu B. Does spotty calcification attenuate the response of nonculprit plaque to statin therapy?: A serial optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2018; 91 (S1): 582–590. doi: 10.1002/ccd.27496
 38. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2015; 11 (7): 390–400. doi: 10.1038/nr-rheum.2015.40
 39. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin. Immunol.*, 2015; 27 (3): 200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004
 40. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J.P., Koenig W., Somaratne R., Kassahun H., Yang J., Wasserman S.M., Scott R., Ungi I., Podolec J., Ophuis A.O., Cornel J.H., Borgman M., Brennan D.M., Nissen S. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 316 (22): 2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951
 41. 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., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
 42. Sen N. Cocaine cardiomyopathy, physicians should be aware and focused on management. *J. Clin. Cardiol. Cardiovasc. Intervent.*, 2020; 3 (1). doi:10.31579/2641-0419/024
 43. Welten S.M., Goossens E.A., Quax P.H., Nossent A.Y. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling. *Cardiovasc. Res.*, 2016; 110 (1): 6–22. doi: 10.1093/cvr/cvw039
 44. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 354517. doi: 10.1155/2015/354517

SPONTANEOUS AND PROGRESSIVE ATHEROSCLEROSIS – IS THERE A DIFFERENCE?

N.G. Lozhkina, O.M. Parkhomenko

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The article analyzes the state of the problem of rapidly progressive atherosclerosis in comparison with the spontaneous or classical course of the disease. The authors have identified the most well-known factors responsible for the accelerated course of atherosclerosis and the prospects for therapeutic intervention. The analysis used data on the topic from publications over the past five years based on databases PubMed, Google Scholar и Russian Science Citation Index.

Keywords: progressive atherosclerosis, spontaneous atherosclerosis.

*Статья поступила 3 ноября 2020 г.
Принята к печати 27 ноября 2020 г.*