

Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение

Погорелова О.А.¹, Трипотень М.И.¹, Мельников И.С.^{1,2}, Хамчиева Л.Ш.¹,
Тамаева Б.М.¹, Козлов С.Г.¹, Балахонова Т.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Москва;

²ФГБУН ГНЦ Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН. Москва, Россия

Цель. Оценка динамики бессимптомного каротидного атеросклероза у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском при 7-летнем проспективном наблюдении с помощью неинвазивных маркеров, полученных в ходе ультразвукового исследования.

Материал и методы. 80 пациентов (47 мужчин и 33 женщины) в возрасте 53,1±5,9 лет с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,7-4,8 ммоль/л и бессимптомным гемодинамически незначимым (стеноз <50%) атеросклерозом сонных артерий (СА). Пациентам проводили ультразвуковое исследование СА (PHILIPS IU22) исходно и через 7 лет. Оценивали количество атеросклеротических бляшек (АСБ) СА, максимальную высоту АСБ, суммарную высоту АСБ, суммарный стеноз СА, структуру АСБ, эхогенность АСБ по параметру медианы серой шкалы (GSM), толщину комплекса интима-медиа правой и левой общей СА. Всем пациентам была назначена терапия аторвастатином в дозе 10-40 мг до достижения целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л.

Результаты. За период наблюдения отмечено статистически значимое увеличение количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа правой и левой общей СА. Увеличение GSM выявлено в 79% АСБ на терапии статинами. Эхогенность отдельных АСБ увеличилась на 4,90 [0,51; 17,41] (p<0,001) или 7,2% [0,7%; 29%] (p<0,001) за семь лет. Регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст показал зависимость изменения GSM (Δ GSM) от изменения уровня ХС ЛНП (Δ ХС ЛНП) (p=0,049), при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л отмечено увеличение средней GSM на 5,9 (0,03-11,78). Максимальная высота АСБ значимо увеличилась через 7 лет наблюдения с 1,80 [1,50; 2,20] до 2,00 [1,63; 2,68] мм (p=0,044). У пациентов, достигших уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л, максимальная высота АСБ снижалась сильнее, чем у пациентов, не достигших этого

уровня, изменения составили -0,07 [-0,45; 0,14] мм и 0,20 [-0,05; 0,40] мм, соответственно (p=0,028). При регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст не обнаружено зависимости изменения максимальной высоты АСБ от Δ ХС ЛНП и Δ ХС липопротеинов высокой плотности, однако обнаружена зависимость от уровня ХС ЛНП через 7 лет.

Заключение. Терапия статинами у пациентов со стенозами СА <50% вызывает стабилизацию АСБ за счет увеличения ее эхогенности и, при достижении значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, может приводить к уменьшению максимальной высоты АСБ.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, ультразвуковое исследование, эхогенность, медиана серой шкалы, максимальная высота бляшки, структура бляшки, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/09-2023

Рецензия получена 17/09-2023

Принята к публикации 09/10-2023



Для цитирования: Погорелова О.А., Трипотень М.И., Мельников И.С., Хамчиева Л.Ш., Тамаева Б.М., Козлов С.Г., Балахонова Т.В. Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN RUPHYG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.olga.pogorelova@gmail.com

[Погорелова О.А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М.И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Мельников И.С. — н.с. лаборатории клеточного гемостаза, м.н.с. лаборатории искусственной газовой среды и биомеханики, ORCID: 0000-0001-5241-3091, Хамчиева Л.Ш. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7868-1163, Тамаева Б.М. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3266-881X, Козлов С.Г. — д.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8800-1670, Балахонова Т.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7273-6979].

Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up

Pogorelova O. A.¹, Tripoten M. I.¹, Melnikov I. S.^{1,2}, Khamchieva L. Sh.¹, Tamaeva B. M.¹, Kozlov S. G.¹, Balakhonova T. V.¹¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

Aim. To assess asymptomatic carotid atherosclerosis in patients with moderate cardiovascular risk over a 7-year prospective follow-up using non-invasive ultrasound markers.

Material and methods. Eighty patients (47 men and 33 women) aged 53,1±5,9 years with moderate Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) level, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of 2,7-4,8 mmol/l and asymptomatic hemodynamically insignificant (stenosis <50%) carotid atherosclerosis (CA). Patients underwent CA ultrasound (PHILIPS IU22) at baseline and after 7 years. Plaque number, maximum plaque height, total plaque height, total CA stenosis, visual plaque morphology, gray-scale median (GSM), and intima-media thickness of the right and left common CAs were assessed. All patients were prescribed atorvastatin therapy at a dose of 10-40 mg until a target LDL-C level <2,6 mmol/l was achieved.

Results. During the follow-up period, a significant increase was noted in the number of plaques, the maximum and total plaque height, total CA stenosis, and intima-media thickness of the right and left common CAs. An increase in GSM was detected in 79% of plaques on statin therapy. Plaque echogenicity increased by 4,90 [0,51; 17,41] (p < 0,001) or 7,2% [0,7%; 29%] (p < 0,001) over seven years. Regression analysis adjusted for sex and age showed the dependence of GSM changes (ΔGSM) on changes in the LDL-C level (ΔLDL-C) (p=0,049). With a decrease in LDL-C by 1 mmol/l, an increase in average GSM was noted by 5,9 (0,03-11,78). The maximum plaque height increased significantly after 7-year follow-up from 1,80 [1,50; 2,20] to 2,00 [1,63; 2,68] mm (p=0,044). In patients who reached a LDL-C level of 1,8 mmol/l, the maximum plaque height decreased more than in patients who did not reach this level (-0,07 [-0,45; 0,14] mm and 0,20 [-0,05; 0,40] mm, respectively (p=0,028)). Regression analysis adjusted for sex and age did not reveal a relationship between the change of

maximum plaque height with ΔLDL-C and Δhigh-density lipoprotein cholesterol, but with LDL-C level after 7 years.

Conclusion. Statin therapy in patients with CA stenosis <50% stabilizes the plaques due to echogenicity increase. LDL-C <1,8 mmol/l can lead to a decrease in maximum plaque height.

Keywords: atherosclerosis, carotid arteries, ultrasound, echogenicity, gray-scale median, maximum plaque height, plaque morphology, statins.

Relationships and Activities: none.

Pogorelova O. A.* ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Khamchieva L. Sh. ORCID: 0000-0002-7868-1163, Tamaeva B. M. ORCID: 0000-0002-3266-881X, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Corresponding author:

dr.olga.pogorelova@gmail.com

Received: 10/09-2023

Revision Received: 17/09-2023

Accepted: 09/10-2023

For citation: Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Melnikov I. S., Khamchieva L. Sh., Tamaeva B. M., Kozlov S. G., Balakhonova T. V. Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN RUPHYG

АСБ — атеросклеротическая бляшка, вЧРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонная артерия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, УЗИ — ультразвуковое исследование, GSM — grey-scale median (медиана серой шкалы), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Структура и высота атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования имеет прогностическое значение в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Длительная терапия статинами приводит к увеличению эхогенности атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий.
- Показана зависимость увеличения эхогенности АСБ у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском от снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.
- Выявлено значимое уменьшение максимальной высоты АСБ сонных артерий при снижении холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л на фоне при длительной терапии статинами.

Key messages

What is already known about the subject?

- Plaque structure and height according to ultrasound has prognostic value regarding adverse cardiovascular events.

What might this study add?

- Long-term statin therapy leads to an increase in carotid plaque echogenicity.
- The dependence of plaque echogenicity increase in patients with moderate cardiovascular risk with a decrease in low-density lipoprotein cholesterol was shown.
- A significant decrease in maximum plaque height was revealed with a decrease in low-density lipoprotein <1,8 mmol/l during long-term statin therapy.

Введение

Структура атеросклеротических бляшек (АСБ) имеет большое прогностическое значение в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Гипоэхогенные АСБ, которые характеризуются низким значением параметра медианы серой шкалы (Grey Scale Median, GSM), и АСБ неоднородной структуры, с наличием неоваскуляризации ассоциированы с неблагоприятным прогнозом больных с каротидным атеросклерозом [2-4]. Нестабильные гипоэхогенные АСБ в сонной артерии (СА) тесно связаны с развитием острого коронарного синдрома [5]. Важность определения эхогенности АСБ в СА и неоваскуляризации по данным контраст-усиленного ультразвукового исследования (УЗИ) при стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) отмечена в рекомендациях Американского общества эхокардиографии (2020); по мнению экспертов, основным ультразвуковым параметром в рестратификации ССР является максимальная высота АСБ в СА у пациентов низкого и умеренного риска по Фреммингемской шкале риска (Framingham Risk Score, FRS) и оценке атеросклероза в динамике [6]. Последние исследования показали, что максимальная высота АСБ $\geq 1,5$ мм у пациентов, направленных на плановую коронароангиографию, при среднем сроке наблюдения 3,6 лет, прогнозирует транзиторные ишемические атаки, а максимальная высота АСБ $> 2,45$ мм прогнозирует инфаркт миокарда без подъема ST [7].

В настоящее время ведется поиск новых неинвазивных диагностических маркеров для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на выявлении и детальном описании нестабильных АСБ [8-11]. Важным аспектом является возможность их применения при оценке состояния артериального русла на фоне патогенетической терапии [12, 13]. К таким маркерам могут быть отнесены параметры АСБ СА, оцененные в ходе УЗИ, такие как высота АСБ, процент стеноза, количество АСБ, эхогенность АСБ по параметру GSM, неоваскуляризация бляшки, неровная или изъязвленная поверхность АСБ и показатели структуры АСБ при визуальной оценке ультразвукового изображения (гетерогенная структура, низкая эхогенность, локальный кальциноз и т.д.). В ряде исследований показано замедление прогрессирования каротидного атеросклероза на фоне гиполипидемической терапии [14]. Все большее число исследований демонстрирует очень умеренную регрессию АСБ СА, вызванную статинами, в то время как их стабилизирующее воздействие на структуру АСБ гораздо выше [15, 16]. Назначение статинов пациентам с каротидным атеросклерозом, не требующим реваскуляризации, т.е. с гемодинамически незначимым атеросклерозом, приводит к стабилизации АСБ и улучшению прогноза пациентов [17].

Исследования, посвященные изучению влияния длительной терапии статинами на изменение эхогенности, структуры и высоты АСБ с помощью показателей, полученных в ходе УЗИ у пациентов с бессимптомным атеросклерозом СА и умеренным или низким ССР, немногочисленны.

Цель исследования — оценка динамики бессимптомного каротидного атеросклероза при 7-летнем проспективном наблюдении с помощью неинвазивных маркеров, полученных в ходе УЗИ.

Материал и методы

В период 2012-2014 гг было обследовано 100 пациентов в возрасте 40-65 лет, умеренного ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), с уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) 2,7-4,8 ммоль/л, бессимптомным гемодинамически незначимым (стенозы $< 50\%$) атеросклерозом СА по данным УЗИ, ранее не получавших гиполипидемическую терапию. В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с транзиторными ишемическими атаками и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, симптоматическим атеросклерозом периферических артерий, атеросклерозом СА и периферических артерий, стенозирующим их просвет $\geq 50\%$, аневризмой аорты, сахарным диабетом 1 и 2 типов, семейной гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, с хронической болезнью почек, с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л, с уровнем триглицеридов (ТГ) $> 4,5$ ммоль/л, с подъемом аланин-трансаминазы и/или аспартат-трансаминазы в ≥ 3 раза относительно верхней границы нормы, с расчетным 10-летним ССР по шкале SCORE $\geq 5\%$, с хроническими воспалительными заболеваниями, в т.ч. аутоиммунного генеза, со злокачественными новообразованиями, аллергической сенситизацией организма, имеющих противопоказания к приему статинов. Пациенты, включенные в исследование, получали терапию аторвастатином в дозе 10-40 мг/сут. для достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л. Пациенты наблюдались кардиологом в течение 7 лет с ежегодной консультацией врача и контролем показателей липидного профиля. В конечный анализ были включены 80 пациентов (47 мужчин, 33 женщины) средний возраст $53,2 \pm 5,9$ лет, пришедших на повторное исследование через 7 лет, показавших высокую приверженность к терапии статинами. Исходно проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение роста и веса больного с определением индекса массы тела, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, стратификация риска по шкале SCORE согласно рекомендациям, действующим на момент включения пациентов в исследование [18]. Определение липидного профиля и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) проводилось по стандартной методике в отделении клинической лабораторной диагностики ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводилось исходно и через 7 лет наблюдения по описанной ранее методике двумя опытными операторами [19]. Оно включало определение количества АСБ в СА, суммарного стеноза СА, суммарной высоты АСБ

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов умеренного риска по шкале SCORE с бессимптомным атеросклерозом СА

Показатель	
Возраст, лет	53,23±5,89
Мужчины/женщины	47 (59%)/33 (41%)
Семейный анамнез по ИБС	17 (21%)
Курение	22 (28%)
Курение в анамнезе	9 (11%)
ИМТ, кг/м ²	27,7±4,76
ИМТ ≥30 кг/м ²	20 (25%)
Общий ХС, ммоль/л	5,69 [5,10; 6,26]
ТГ, ммоль/л	1,38 [1,01; 2,10]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76 [3,31; 4,24]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,37]

Примечание: данные в таблице представлены как медиана [интерквартильный размах] или среднее значение ± стандартное отклонение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

СА, максимальной высоты АСБ СА, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой и левой общей СА (ОСА), структуру АСБ СА. Структуру АСБ СА оценивали качественно (визуально) и количественно — эхогенность АСБ по параметру GSM. УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий осуществляли на ультразвуковой системе iU-22 (Phillips), оснащенной линейным датчиком 9-3 МГц. Использовали В-режим сканирования, цветовое картирование потока в энергетическом и скоростном режимах, анализ спектра доплеровского сдвига частот. Полученные статистические изображения и видеоролики при синхронизации с зубцом R на электрокардиограмме сохраняли в формате DICOM для последующей обработки на рабочей станции MultiVox (регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС00262006/4783-06). АСБ считали локальное образование, выступающее в просвет артерии, как минимум, на 0,5 мм от величины окружающей ТКИМ, или на величину, равную 50% от величины окружающей ТКИМ, или образование с увеличением ТКИМ >1,5 мм [20]. Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial) (исходный диаметр артерии в месте стеноза/диаметр просвета артерии в месте стеноза ×100%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протяжении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА. Показатель суммарного стеноза рассчитывали, как сумму стенозов в 6 сегментах СА, выраженный в %. Показатель суммарной высоты АСБ рассчитывали, как сумму максимальных высот АСБ в мм в обеих СА в пределах 4 сегментов — в среднем и дистальном сегментах протяженностью по 1,5 см ОСА, в области бифуркации ОСА и на протяжении 1,5 см в проксимальном сегменте внутренней СА. Измерение ТКИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изо-

бражений QLab (Philips). Измерение усредненной ТКИМ проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТКИМ дальней от датчика стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция. ТКИМ правой и ТКИМ левой ОСА рассчитывали, как максимальное значение из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом и трех последовательных измерениях латеральным доступом для правой и левой СА, соответственно [21]. Количественную оценку эхогенности АСБ проводили на рабочей станции MultiVox, где методом ручного оконтуривания были определены интенсивность АСБ, интенсивность просвета артерии и интенсивность адвентиции. Далее при помощи специального программного алгоритма, включающего нормализацию изображения по референсным значениям черного (0-5, кровь) и белого (180-200, адвентициальный слой) цветов, вычисляли модифицированную GSM, которую принимали за значение эхогенности АСБ [22, 23]. Под "максимальной GSM" понимали максимальную GSM из всех имеющихся АСБ у пациента, под "средней GSM" — среднюю GSM АСБ у пациента, под "минимальной GSM" — минимальную GSM всех АСБ пациента участника, под "суммарной GSM" — сумму GSM АСБ одного пациента.

Ультразвуковую структуру АСБ оценивали с помощью визуального анализа серой шкалы на рабочей станции MultiVox. Оценивали следующие ультразвуковые параметры структуры АСБ [19]:

- гетерогенная структура — АСБ считали гетерогенной, если эхогенность >10% АСБ отличалась от эхогенности остальной части АСБ на два или более типа эхогенности,
- гипоехогенный компонент — выделяли две градации гипоехогенного компонента: это наличие малых гипоехогенных зон в теле АСБ (<2,0 мм) и преимущественно гипоехогенные АСБ (>50% компонентов низкой эхогенности),
- неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности АСБ глубиной ≥0,4 мм,
- кальциноз — наличие локального кальциноза в виде небольших гиперэхогенных участков в теле АСБ (≤2,0 мм) и наличие преимущественно кальцинированной АСБ (>50% от размера АСБ),
- муральный рост — наличие положительного ремоделирования или расширения артерии в месте атеросклеротического поражения,
- слоистая структура — наличие дополнительных гиперэхогенных отражений линейной формы в изображении тела АСБ, параллельных границе раздела медиа-адвентиция стенки сосуда.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964г. У всех пациентов получено информированное согласие в письменной форме.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили при помощи языка R 4.1 с открытым исходным кодом. Количественные переменные описывали медианой и интерквартильным размахом (Me) [Q25; Q75] или средним и стандартным отклонением (M±SD). Качественные показатели описывали относительными частото-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей на фоне 7-летнего наблюдения (n=80)

Показатель	Исходно	7 лет	Δ^*	p
Общий ХС, ммоль/л	5,69 [5,10; 6,26]	4,11 [3,70; 4,36]	-1,58	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,38 [1,01; 2,10]	1,17 [0,94; 1,60]	-0,22	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76 [3,31; 4,24]	2,27 [1,99; 2,40]	-1,49	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,37]	1,23 [1,04; 1,46]	+0,12	0,002

Примечание: * — различия между медианой "исходно" и медианой "7 лет", ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 3

Динамика показателей УЗИ СА на фоне 7-летнего наблюдения (n=80)

Признак	Исходно	7 лет	Δ^*	p
Количество АСБ	2,3±1,3	3,1±1,5	+0,76	<0,001
Максимальная высота АСБ, мм	1,80 [1,50; 2,20]	2,00 [1,63; 2,68]	+0,20	0,044
Суммарная высота АСБ, мм	4,10 [2,34; 7,36]	6,19 [3,83; 10,93]	+2,09	<0,001
Суммарный стеноз, %	55,00 [28,75; 96,25]	85,00 [48,75; 135,00]	+30,00	<0,001
ТКИМ правая ОСА, мм	0,68 [0,61; 0,78]	0,73 [0,64; 0,85]	+0,05	<0,001
ТКИМ левая ОСА, мм	0,65 [0,60; 0,77]	0,72 [0,61; 0,84]	+0,07	<0,001
Максимальная GSM	74,0 [59,0; 84,6]	88,5 [72,7; 98,5]	+14,5	<0,001
Минимальная GSM	57,4 [46,9; 67,4]	59,5 [47,6; 70,2]	+2,1	0,022
Суммарная GSM	111,6 [62,2; 186,8]	204,9 [123,5; 335,1]	+93,3	<0,001
Средняя GSM	63,7 [53,8; 75,1]	73,3 [62,9; 83,9]	+9,6	<0,001

Примечание: данные в таблице представлены как медиана [интерквартильный размах] или среднее значение ± стандартное отклонение, * — разница между средним/медианой "исходно" и средним/медианой "7 лет". АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОСА — общая сонная артерия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, GSM — медиана серой шкалы.

тами в процентах. Оценка различий между независимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Оценка различий между зависимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия Вилкоксона. Оценка ассоциаций между непрерывными характеристиками бляшек и другими параметрами проводилась при помощи линейной регрессии с поправкой на возраст и пол. Дополнительно ассоциация оценивалась устойчивой к выбросам квантильной регрессией с поправкой на пол и возраст. Поправка на множественные сравнения не проводилась. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 53 года (от 39 и до 66), 47 (59%) пациентов были мужчинами. 17 (21%) пациентов имели отягощенную наследственность в отношении ИБС, 22 (28%) были курильщики. Уровень общего ХС был равен 5,69 [5,10; 6,26] ммоль/л, ХС ЛНП — 3,76 [3,31; 4,24] ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 1,10 [0,98; 1,37] ммоль/л, ТГ — 1,38 [1,01; 2,10] ммоль/л. Через 7 лет наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП, ТГ и повышение ХС ЛВП (таблица 2). Уровень ХС

ЛНП <2,6 ммоль/л был достигнут у всех пациентов. Уровень вЧСРБ оценивали по истечении 7 лет, он составил 1,05 [0,7; 2,1] мг/л.

В таблице 3 представлена динамика количественных показателей АСБ СА через 7 лет терапии с помощью статинов. Отмечено статистически значимое увеличение количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, ТКИМ правой и левой ОСА.

Эхогенность с помощью GSM была оценена у 181 АСБ СА. Проводили сравнение эхогенности исходно и через 7 лет для АСБ, выявленных на первом визите. Для оценки эхогенности АСБ конкретного пациента GSM его АСБ была сгруппирована следующим образом. Средняя эхогенность АСБ исходно составила 63,7 [53,8; 75,1], через 7 лет наблюдения GSM составила 73,3 [62,9; 83,9] ($p < 0,001$). Данные по динамике минимальной, максимальной и суммарной эхогенности представлены в таблице 3. Увеличение GSM наблюдалось в 79% АСБ на терапии статинами. Эхогенность отдельных АСБ увеличилась на 4,90 [0,51; 17,41] ($p < 0,001$) или 7,2% [0,7%; 29%] ($p < 0,001$) за 7 лет. Это эквивалентно увеличению GSM на ~1% [0,1%; 3,7%] в год.

При проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст получена зависимость увеличения средней GSM от снижения уровня ХС ЛНП, а именно: за 7 лет при снижении ХС ЛНП

Таблица 4

Динамика ультразвуковых параметров структуры АСБ СА
на фоне 7-летнего наблюдения на фоне терапии статинами (n=181 АСБ)

Показатель	Частота признака исходно	Частота признака через 7 лет	Среднее количество АСБ исходно	Среднее количество АСБ через 7 лет	Δ	p
Гетерогенная структура	65,2%	64,4%	1,49±1,30	1,44±1,24	-0,05±0,95	0,636
Низкая эхогенность	11%	7,3%	0,25±0,61	0,16±0,49	-0,09±0,49	0,109
Малые гипоехогенные зоны	6,6%	4,5%	0,15±0,46	0,10±0,41	-0,05±0,39	0,251
Преимущественно гипоехогенные АСБ	4,4%	2,8%	0,10±0,34	0,06±0,29	-0,04±0,30	0,259
Кальциноз	12,8%	24,9%	0,29±0,74	0,56±0,96	0,27±0,57	<0,001
Массивный кальциноз	5,6%	14,7%	0,13±0,46	0,33±0,75	0,20±0,54	0,001
Локальный кальциноз	7,2%	10,2%	0,16±0,44	0,23±0,53	0,06±0,54	0,300
Муральный рост	1,1%	0,6%	0,03±0,23	0,01±0,11	-0,01±0,11	0,320
Слоистая структура	15,5%	10,2%	0,35±0,58	0,23±0,48	-0,13±0,43	0,011
Неровная поверхность	10,5%	13,6%	0,24±0,49	0,30±0,61	0,06±0,56	0,320

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, СА — сонная артерия.

Таблица 5

Динамика ультразвуковых параметров в зависимости
от достижения целевых значений ХС ЛНП

Показатель	<2,6 ммоль/л, n=80	<2,2 ммоль/л, n=35	<1,8 ммоль/л, n=15	p*
Δ количества АСБ	0,76±1,01	0,51±0,70	0,53±0,64	0,085
Δ максимальной высоты АСБ, мм	0,10 [-0,20; 0,30]	0,00 [-0,30; 0,20]	-0,07 [-0,45; 0,14]	0,004
Δ суммарной высоты АСБ, мм	1,43 [-0,03; 2,70]	1,23 [-0,03; 1,98]	1,23 [0,01; 2,34]	0,037
Δ суммарного стеноза, %	20,00 [0,00; 35,00]	10,00 [0,00; 25,00]	10,00 [2,50; 25,00]	0,051
Δ ТКИМ правой ОСА, мм	0,05 [-0,01; 0,12]	0,02 [-0,02; 0,09]	0,01 [-0,06; 0,09]	0,007
Δ ТКИМ левой ОСА, мм	0,04 [-0,01; 0,09]	0,03 [-0,03; 0,07]	0,04 [-0,05; 0,07]	0,24

Примечание: * — линейная регрессия параметра на ХС ЛНП с поправкой на пол и возраст. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОСА — общая сонная артерия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин.

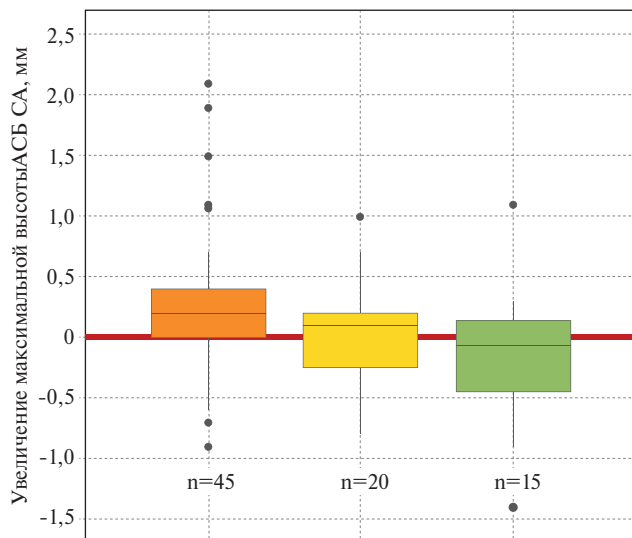
на 1 ммоль/л отмечено увеличение средней GSM на 5,9 (0,03-11,78) (p=0,049). При проведении регрессионного анализа не было получено зависимости динамики GSM от динамики ХС ЛВП и от уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП, вчСРБ через 7 лет наблюдения.

Визуальный анализ структуры АСБ в динамике (n=181) в серой шкале был проведен без учета вновь появившихся АСБ (таблица 4). При динамическом наблюдении было отмечено статистически незначимое уменьшение АСБ низкой эхогенности как содержащих малые гипоехогенные зоны, так и преимущественно гипоехогенных АСБ. Выявлено статистически значимое увеличение АСБ с кальцинозом с 12,8 до 24,9% от общего числа АСБ (p<0,001). Доля преимущественно кальцинированных АСБ достоверно увеличилась с 5,6 до 14,7% (p=0,001), а число АСБ с локальным кальцинозом значимо не изменилось. Через 7 лет терапии статинами отмечено достоверное снижение выявления слоистой структуры АСБ с 15,5 до 10,2% (p=0,011).

Были проанализированы ультразвуковые параметры атеросклеротической нагруженности СА,

такие как количество АСБ, максимальная высота АСБ, суммарная высота АСБ, суммарный стеноз СА, ТКИМ правой и левой ОСА при достижении пациентами уровней ХС ЛНП <2,5 ммоль/л, <2,2 ммоль/л и <1,8 ммоль/л. Результаты представлены в таблице 5.

При сравнении динамики основных УЗИ-параметров, отражающих выраженность атеросклероза СА в подгруппах выявлены статистически значимые различия в изменении максимальной высоты АСБ у пациентов, достигших и не достигших уровня ХС ЛНП ≤2,5 ммоль/л (соответственно 0,10 [-0,20; 0,30] и 1,30 [0,60; 2,33] мм, p=0,006), ≤2,2 ммоль/л (соответственно 0,00 [-0,30; 0,20] и 0,20 [0,00; 0,40] мм p=0,012), ≤1,8 ммоль/л (соответственно -0,07 [-0,45; 0,14] мм и 0,20 [-0,05; 0,40] мм, p=0,028) (рисунк 1). У лиц, достигших более низкого уровня ХС ЛНП наблюдалось наименьшее увеличение максимальной высоты АСБ, в ряде случаев была отмечена регрессия. Увеличение ТКИМ правой ОСА было достоверно меньше в подгруппе пациентов с достижением уровня ХС ЛНП, достигших 2,2 ммоль/л, чем в группе, не достигших этого уровня: 0,02 [-0,02; 0,09] и 0,07 [0,02; 0,13] мм, соответственно (p=0,021).



ХС ЛНП значимо ассоциирован с динамикой максимальной высоты АСБ с поправкой на пол и возраст ($p=0,004$)

- ХС ЛНП > 2,2 ммоль/л
- ХС ЛНП 1,8-2,2 ммоль/л
- ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л

Рис. 1 Динамика изменения максимальной высоты АСБ СА у пациентов умеренного ССР на терапии статинами в зависимости от уровня ХС ЛНП через 7 лет.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

При проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст пациентов выявлено значимое уменьшение максимальной высоты АСБ в зависимости уровня ХС ЛНП на 7 году наблюдения. При снижении концентрации ХС ЛНП на 1 ммоль/л отмечено достоверное уменьшение максимальной высоты АСБ на 0,6 (0,2-1,1) мм ($p=0,004$) (рисунок 2). Ассоциаций динамики максимальной высоты АСБ с уровнем ХС ЛВП, вЧСРБ через 7 лет наблюдения по данным регрессионного анализа обнаружено не было.

Обсуждение

Назначение статинов пациентам с установленным атеросклерозом СА, как требующих, так и не требующих реваскуляризации, снижает частоту последующих цереброваскулярных событий [17]. Это связано не только с гипوليлипемическими свойствами статинов, но и с их плеiotропным действием. Стабилизирующее действие статинов на АСБ СА может быть обусловлено подавлением воспаления и неоваскуляризации в АСБ. Снижение уровня ХС ЛНП [24] и противовоспалительный эффект действия статинов [25] сопровождаются уменьшением объема и стабилизацией АСБ, о чем свидетельствует повышение их эхогенности. Существуют доказательства того, что влияние статинов на

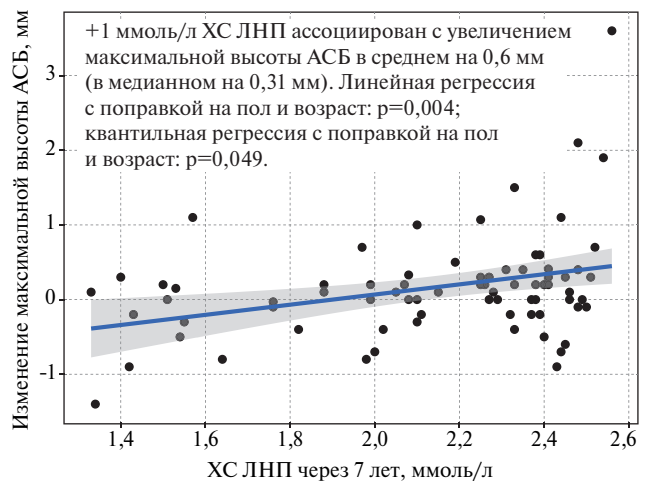


Рис. 2 Зависимость изменения максимальной высоты АСБ от уровня ХС ЛНП.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

размер АСБ проявляется позже, после изменения эхогенности, что верно, как для СА, так и для коронарных артерий [26].

В систематическом обзоре и метаанализе Ibrahim P был проведен анализ 9 исследований ($n=566$), посвященных изучению эхогенности АСБ СА с помощью УЗИ у пациентов на терапии статинами [13]. Эхогенность АСБ СА увеличивалась на 29% (95% доверительный интервал: 22-36%), $p<0,001$, $I^2=92,1\%$. Увеличение эхогенности наступало уже в первый месяц терапии, и постепенно увеличивалось к 12 мес., зависело оно от дозы препаратов и от продолжительности приема статинов. Kadoglou N, et al. (2008) у пациентов со стенозами >40% на терапии аторвастатином 10-80 мг в течение 6 мес. при снижении ХС ЛНП <2,6 ммоль/л выявили увеличение эхогенности с $58,33\pm 24,38$ до $79,33\pm 22,30$ ($p<0,001$) и связь Δ GSM и Δ ХС ЛНП ($p=0,01$). Позднее те же авторы показали, что Δ GSM зависела от Δ ХС ЛНП: при снижении ХС ЛНП <1,8 ммоль/л терапия аторвастатином привела к увеличению GSM на 51%, что было достоверно больше, чем у пациентов со снижением ХС ЛНП <2,6 ммоль/л — 33% [12]. Однако в результате обобщения всех исследований метаанализа не было получено достоверной зависимости повышения эхогенности АСБ на фоне приема статинов от снижения уровня ХС ЛНП и повышения ХС ЛВП, а только от снижения концентрации в крови вЧСРБ. Важным выводом этого метаанализа является тот факт, что индуцированное статинами повышение эхогенности АСБ СА и других характеристик стабильности АСБ не зависит от изменений размера АСБ. Позднее Marchione P, et al. (2015) также выявили взаимосвязь Δ GSM от вЧСРБ ($r=-0,398$, $p=0,021$) и Δ GSM от Δ ХС ЛНП ($r=-0,456$, $p=0,007$) на агрессивной терапии аторвастатином 80 мг [15].

Ранее нами было показано, что агрессивная гиполипидемическая терапия (достижение уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л) с помощью аторвастатина у пациентов с умеренным суммарным риском и бессимптомным гемодинамически незначимым атеросклерозом и гиполипидемическая терапия, направленная на достижение уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л по истечении 1 года наблюдения приводят к одинаковому увеличению эхогенности АСБ, оцененной по параметру GSM. Это свидетельствует от том, что увеличение эхогенности АСБ не связано с уровнем снижения ХС ЛНП [27]. В настоящем исследовании получены данные о том, что длительная гиполипидемическая терапия с помощью аторвастатина, направленная на достижение уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л сопряжена с увеличением максимальной, минимальной, средней и суммарной GSM у пациентов с умеренным суммарным риском и бессимптомным гемодинамически незначимым атеросклерозом ($p < 0,05$). Прирост изменения средней эхогенности отдельной АСБ составил 7,2%. У 17% АСБ GSM увеличилась на 50%, и только у 4,3% АСБ GSM возросла вдвое. В отличие от других исследований нами проведено длительное наблюдение за пациентами на терапии статинами и показано значимое увеличение эхогенности через 7 лет терапии. Анализ ассоциаций между GSM и ХС ЛНП на уровне пациентов при помощи линейной регрессии с поправкой на пол и возраст показал зависимость увеличения средней GSM от снижения уровня ХС ЛНП, но не от уровня повышения ХС ЛВП и конечного значения вЧСРБ. Было показано, что при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л среднее значение GSM повышается на 5,9.

В настоящем наблюдении было получено статистически значимое увеличение количественных характеристик, отражающих атеросклеротическую нагруженность СА: количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, а также увеличение ТКМ правой и левой ОСА. Анализ показателей структуры АСБ показал увеличение кальцификации АСБ на фоне терапии статинами, при этом доля АСБ с массивным кальцинозом достоверно увеличилась с 5,6 до 14,7% ($p = 0,001$), а число АСБ с локальным кальцинозом значимо не изменилось. Кальцификация АСБ развивается в результате зависимых от воспаления механизмов, участвующих как в прогрессировании, так и в регрессии атеросклероза. При прогрессировании АСБ происходит начальное отложение кальция в некротическом ядре поражений, что называется микрокальцификацией, при регрессии АСБ противовоспалительные макрофаги могут способствовать макроскопическому отложению кальция, называемому макрокальцинозом [28]. В метаанализе 8 исследований было показано, что терапия статинами оказывает стабилизи-

рующее действие на морфологию АСБ, а именно вызывает регрессию атеромы и увеличение макроскопических отложений кальция [29]. Отечественные исследователи описали связь биохимических факторов кальцификации с развитием нестабильных АСБ в коронарных артериях [30]. Ряд авторов показали, что более высокие дозы статинов приводят к более высокой скорости коронарной кальцификации по сравнению с меньшими дозами [31]. Однако вопрос о взаимодействии статинов, уровней ингибиторов кальцификации, стабилизации АСБ за счет кальцификации не до конца изучен и требует дополнительных исследований. Анализируя другие параметры структуры при динамическом наблюдении, мы обратили внимание на достоверное снижение числа АСБ слоистой структуры. Этот параметр ранее был описан нами как один из признаков нестабильной АСБ в СА [32]. По результатам анализа структуры АСБ в настоящем исследовании можно говорить о стабилизации структуры АСБ СА на фоне терапии статинами за период 7-летнего наблюдения.

В последнее время все большее внимание уделяется оценке высоты АСБ как удобному и точному ультразвуковому маркеру прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с выявленным атеросклерозом, и возможности его использования для стратификации риска больных с низким и умеренным ССР [7, 11, 15, 33-35]. В исследовании ANTIQUE (Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the Carotid Bifurcation Plaque Study) показана важность определения высоты АСБ в СА для оценки прогрессирования каротидного атеросклероза [33]. Исследования, посвященные изучению динамики высоты АСБ на терапии статинами немногочисленны и показывают разные результаты. Так, Yamagami H, et al. (2008) при наблюдении за пациентами с гиперхолестеринемией на терапии статинами в течение 12 мес. отметили снижение высоты АСБ на фоне увеличения эхогенности, с помощью ИВА-анализа (Integrated Backscatter Analysis) [34]. В исследовании Marchione P, et al. (2015) у 210 пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой на фоне агрессивной гиполипидемической терапии с помощью аторвастатина не отмечено изменения высоты АСБ и степени стеноза, независимо от дозы препарата, при этом выявлено доза-зависимое увеличение эхогенности АСБ по параметру GSM [15]. Снижение средней высоты АСБ было получено у пациентов с воспалительными заболеваниями и выявленным атеросклерозом СА на фоне терапии розувастатином в течение 18 мес. Исходная высота АСБ в данном исследовании была аналогична полученной нами у больных умеренного ССР с гемодинамически незначимы-

ми стенозами СА и составила 1,80 [1,60-2,10] мм [35]. В нашем исследовании максимальная высота АСБ достоверно увеличилась через 7 лет наблюдения за пациентами с умеренным ССР в среднем по группе с 1,80 [1,50; 2,20] до 2,00 [1,63; 2,68] мм ($p=0,044$). При этом у пациентов с достижением уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л отмечалось снижение высоты АСБ -0,07 [-0,45; 0,14] мм ($p=0,028$). Изменение высоты АСБ в настоящем исследовании не зависело от степени снижения ХС ЛНП и увеличения ХС ЛВП по данным регрессионного анализа, что сопоставимо с работой Rollefstad S (2015). В отличие от других авторов, была получена зависимость динамики максимальной высоты АСБ от конечного уровня ХС ЛНП при проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст. Увеличение ХС ЛНП на 1 ммоль/л ассоциировано с увеличением максимальной высоты АСБ на 0,6 мм.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с явкой только 80% пациентов на

повторный визит через 7 лет; отсутствием данных об уровне вЧСРБ на первом визите исследования; отсутствием данных об определении необходимого объема выборки для получения значимых изменений показателей.

Заключение

Терапия статинами у пациентов со стенозами СА <50% сопровождается стабилизацией АСБ за счет увеличения ее экзогенности и, при достижении значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, может приводить к уменьшению максимальной высоты АСБ. Комбинированный ультразвуковой подход, включающий определение максимальной высоты и анализ структуры АСБ, может быть удобным инструментом для наблюдения за атеросклеротическим процессом в каротидном бассейне в динамике и на фоне терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hirano M, Nakamura T, Kitta Y. Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):451-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003.
- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:91-7. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006091.
- Huibers A, de Borst GJ, Bulbulia R, et al. ACST-1 collaborative group. Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:616-21. doi:10.1016/j.ejvs.2015.11.013.
- Zhu Y, Deng YB, Liu YN, et al. Use of carotid plaque neovascularization of contrast-enhanced ultrasound to predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Radiology*. 2013;268(1):54-60. doi:10.1148/radiol.13122112.
- Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1177-84. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.063.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- Johri AM, Lajkosz KA, Grubic N, et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(5):1601-10. doi:10.1007/s10554-020-02144-5.
- Picano E, Paterni M. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16:10121-33. doi:10.3390/ijms160510121.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary arteries. *Kardiologiya*. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Гуманова Н.Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология*. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2441. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev YeV, et al. Factors associated with the presence of prognostically unfavorable carotid atherosclerosis in men and women over age 40. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021;45(4):33-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;45(4):33-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0004.
- Kadoglou NP, Sailer N, Moutmzouoglou A, et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010;51:114-21. doi:10.1016/j.jvs.2009.07.119.
- Ibrahimi P, Jashari F, Bajraktari G, et al. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16:10734-47. doi:10.3390/ijms160510734.
- Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary

- Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(12):1608-17. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.012.
15. Marchione P, Vento C, Morreale M, et al. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):138-43. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.006.
16. Zhu YC, Jiang XZ, Bai QK, et al. Evaluating the efficacy of atorvastatin on patients with carotid plaque by an innovative ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):830-7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.027.
17. Kadioglou NP, Khattab E, Velidakis N, et al. A new approach of statin therapy in carotid atherosclerosis: Targeting indices of plaque vulnerability on the top of lipid-lowering. A narrative review. *Kardiol Pol.* 2022;80(9):880-90. doi:10.33963/KP.a2022.0155.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
19. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, et al. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Kardiologiya.* 2017;57(12):5-15. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и др. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология.* 2017;57(12):5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-6. doi:10.1159/000343145.
21. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.jecho.2007.11.011.
22. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, et al. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke.* 2000;31:2189-96. doi:10.1161/01.str.31.9.2189.
23. Tripoten MI, Pogorelova OA, Khamchieva LSh, et al. Gray-scale median analysis in assessment of carotid arteries atherosclerotic plaques and its clinical value. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2017;1:54-64. (In Russ.) Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш. и др. Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017;1:54-6.
24. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35(12):2902-9. doi:10.1161/01.STR.0000147965.52712.1a.
25. 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.
26. Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. *Atherosclerosis.* 2014;234:75-84. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007.
27. Kozlov SG, Khamchieva LSh, Pogorelova OA, et al. Dynamics of asymptomatic atherosclerosis of carotid arteries depending on the achieved level of cholesterol in moderate-risk patients. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(2):11-8. (In Russ.) Козлов С.Г., Хамчиева Л.Ш., Погорелова О.А. и др. Динамика бессимптомного атеросклероза сонных артерий в зависимости от достигнутого уровня холестерина у пациентов с умеренным риском. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(2):11-8.
28. Atsushi Shioi, Yuji Ikari. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *J Atheroscler Thromb.* 2018; 25(4):294-303. doi:10.5551/jat.RV17020.
29. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1273-82. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.036.
30. Ragino Yul, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. The study of biochemical factors of calcification of stable and unstable plaques in the coronary arteries of man. *Kardiologiya.* 2020;60(2):83-8. (In Russ.) Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека. *Кардиология.* 2020;60(2):83-8. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775.
31. Schmermund AAS, Budde T, Buziashvili Y, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: A multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006;113:427-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568147.
32. Guchaeva DA, Tripoten MI, Pogorelova OA, et al. The echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome and its effect on the prognosis of cardiovascular events. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(5):30-6. (In Russ.) Гучаева Д.А., Трипотень М.И., Погорелова О.А. и др. Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(5):30-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-30-36.
33. Školoudík D, Kešnerová P, Hrbáč T, et al. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQU). *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(2):132-9. doi:10.1136/svn-2021-001068.
34. Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, et al. Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(9):1353-9. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.01.019.
35. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1718-28. doi:10.1002/art.39114.