

© М.А. Керен, Н.А. Шейкина, 2020

УДК 616.132.2-004.6+577.175.82

М.А. Керен, Н.А. Шейкина

Поиск путей оптимизации тактики ведения пациентов с атеросклерозом периферических артерий: фокус на применение статинов и поиск специфичных биомаркеров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Керен Милена Абрековна, доктор мед. наук, науч. сотр., orcid.org/0000-0003-2428-1559
Шейкина Нина Александровна, кардиолог

По данным многочисленных исследований, атеросклеротическое поражение сосудов является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и ассоциируется с высоким уровнем смертности и инвалидизации населения. Особого внимания требуют пациенты, имеющие проявления мультифокального атеросклероза, то есть атеросклеротического поражения двух или более сосудистых бассейнов. Отчасти причинами высокой заболеваемости среди этих пациентов является недооценка распространенного атеросклероза в качестве маркера системного воспаления, позднее выявление системного поражения сосудов, неадекватно подобранная терапия, а также низкая приверженность пациентов лечению. Пациенты с тяжелым атеросклерозом периферических артерий (АПА) имеют негативный прогноз, а значит, нуждаются в более интенсивной медикаментозной терапии. Среди имеющихся в арсенале средств на первый план выходит терапия статинами. Однако следует признать, что во врачебном сообществе имеется значимая недооценка важности назначения именно высоко интенсивных статинов последнего поколения и достижения целевых уровней специфических маркеров атеросклероза. Биомаркерам атеросклероза в последнее время уделяется особое внимание. Данные многочисленных крупномасштабных исследований убедительно подтверждают, что повышенный уровень специфичных маркеров липопротеины низкой плотности, липопротеин (а), С-реактивный белок интерлейкины 1, 2 и 6, селектины, факторы гемостаза, металлопротеиназы, молекулы адгезии, фактор некроза опухоли-альфа) являются факторами риска атеросклероза периферических артерий. Однако несмотря на достижения в области диагностики АПА значимость некоторых из этих маркеров в возникновении и прогрессировании атеросклероза остается недооцененной. Детальное понимание патофизиологических процессов, поиск и изучение новых маркеров атеросклероза может привести к совершенствованию системы скрининга пациентов с подозрением на АПА, снижению заболеваемости и в итоге – к улучшению прогноза среди этих пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий; статины; биомаркеры атеросклероза.

Для цитирования: Керен М.А., Шейкина Н.А. Поиск путей оптимизации тактики ведения пациентов с атеросклерозом периферических артерий: фокус на применение статинов и поиск специфичных биомаркеров. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (2): 158–66. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-158-166

Для корреспонденции: Керен Милена Абрековна, e-mail: milenamailru@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.06.2020
Принята к печати 10.06.2020

М.А. Керен, Н.А. Шейкина

Search for ways to optimize management tactics for patients with peripheral artery atherosclerosis: focus on the use of statins and the identification of specific biomarkers

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Milena A. Keren, Dr. Med. Sc., Researcher, orcid.org/0000-0003-2428-1559
Nina A. Sheykina, Cardiologist

According to numerous studies, atherosclerosis is a cause of high mortality and cardiovascular morbidity in a population. Particular attention is required for patients with multifocal atherosclerosis – atherosclerosis of two or more vascular regions. In part, the reasons for the high morbidity among these patients are an insufficient assessment of systemic atherosclerosis as a marker of systemic inflammation, the late detection of systemic vascular lesions, not optimal therapy, and low patient adherence to treatment. Patients with severe peripheral arterial atherosclerosis have a negative prognosis, and therefore need more intensive drug therapy. In this situation, statin therapy comes to the fore. However, we should recognize that in the medical community there is a significant underestimation of the importance of prescribing precisely the highly intense statins of the latest generation and achieving target levels of specific markers of atherosclerosis. Recently, special attention has been paid to the biomarkers of atherosclerosis. Elevated levels of specific markers (LDL, LP (a), CRP, IL-1, 2 and 6, selectins, hemostatic factors, metalloproteinases, adhesion molecules, tumor necrosis factor alpha) are the risk factors for peripheral arterial atherosclerosis. However, despite advances in the diagnosis of peripheral atherosclerosis, the significance of some of these markers in the onset and progression of atherosclerosis remains underestimated. A detailed understanding of the pathophysiological processes, the search and study of new markers of atherosclerosis can decrease in the incidence rate, and, ultimately, an improved prognosis among these patients.

Keywords: peripheral arterial atherosclerosis; statins; biomarkers of atherosclerosis.

For citation: Keren M.A., Sheykina N.A. Search for ways to optimize management tactics for patients with peripheral artery atherosclerosis: focus on the use of statins and the identification of specific biomarkers. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (2): 158–66 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-158-166

For correspondence: Milena A. Keren, e-mail: milenamailru@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 01, 2020

Accepted June 10, 2020

На сегодняшний день атеросклероз периферических артерий (АПА) является серьезной и нередко недооцененной проблемой мирового здравоохранения. Более 200 млн человек в мире страдают АПА [1]. Эти пациенты имеют трехкратное повышение риска развития инфаркта и/или инсульта в сравнении со здоровыми людьми [2]. По данным реестра REACH 77% пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют ассоциированные цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей или их сочетание [3]. В связи с распространенностью АПА существует серьезная потребность в разработке различных подходов диагностики и лечения, улучшающих прогноз заболевания у таких пациентов. Цель данного обзора – обозначить современную позицию использования статинов в лечении больных с АПА и возможности применения различных биомаркеров в диагностике атеросклероза.

Статины в лечении АПА

Нормализация показателей липидов играет главную роль в снижении риска сер-

дечно-сосудистых заболеваний у пациентов с атеросклерозом [4]. В соответствии с действующими рекомендациями статины остаются первой линией гиполипидемической терапии для лечения пациентов с атеросклерозом, что обусловлено их достоверным гипохолестеринемическим действием, основанным на способности конкурентно ингибировать активность редуктазы ГМГ-КоА. Помимо улучшения липидного профиля, статины проявляют плеiotропные свойства, в том числе в виде стабилизации бляшек, регресса атеромы и противовоспалительных эффектов, что приводит к выраженному снижению сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Несмотря на имеющийся в арсенале врача выбор препаратов, только применение высоких доз статинов III поколения (аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг) сопряжено с уменьшением количества сердечно-сосудистых событий и улучшением показателей выживаемости у пациентов с симптоматическим АПА [7]. Безопасность применения статинов доказана во многих рандомизированных исследованиях (4S, LIPID, PROSPER, LIPS, HPS,

ASCOT-LLA). Результаты этих исследований свидетельствуют о значительных преимуществах интенсивной статинотерапии и редких побочных эффектах, связанных главным образом, с повышением активности сывороточных трансаминаз или с развитием миопатии (0,17–0,27% случаев).

В последнем пересмотре рекомендаций ESC/EAS от 2019 г. по диагностике и лечению дислипидемий была озвучена необходимость достижения еще более низких значений уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем это было заявлено в 2016 г. [8]. Так, при среднем сердечно-сосудистом риске целевой уровень ЛПНП снизился с < 3,0 ммоль/л до < 2,6 ммоль/л, при высоком риске – с < 2,6 ммоль/л до < 1,8 ммоль/л, при очень высоком риске ССО – с < 1,8 ммоль/л до < 1,4 ммоль/л [4]. Подобная агрессивная стратегия связана с желанием затормозить прогрессирование атеросклеротической бляшки и тем самым улучшить исход и прогноз заболевания. Однако необходимо учитывать, что большая часть представленных данных, касающаяся гиполипидемической терапии у пациентов с АПА, была экстраполирована из исследований по проблеме ИБС, а также нескольких исследований по проблемам статинотерапии у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей.

В исследовании REACH, оценившем результаты лечения у 5861 пациента с симптомами атеросклероза нижних конечностей, терапия статинами ассоциировалась со снижением на 14% относительного риска наступления комбинированной конечной точки, состоявшей из прогрессирования перемежающейся хромоты, критической ишемии нижних конечностей, потребности в периферической ревазуляризации и ампутации нижних конечностей за 4-летний период наблюдения [9]. Также в крупном исследовании The Heart Protection Study, включившем 20 536 пациентов, из которых 6748 страдали АПА, прием статинов ассоциировался со снижением на 24% летальных и нефатальных сердечно-

сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или необходимость ревазуляризации), независимо от исходного уровня холестерина. Кроме того, применение симвастина в дозе 40 мг/сут в сравнении с плацебо сопровождалось относительным снижением 5-летнего риска развития периферических сосудистых событий на 16% [10].

Однако эти исследования не могли подтвердить или опровергнуть эффективность статинотерапии различной интенсивности у больных высокого риска с АПА. Отчасти ответ на этот вопрос был получен в новом исследовании S. Arya et al. (США) [11]. Исследователи оценили исходы у 155 647 пациентов с диагностированным атеросклерозом нижних конечностей за период с 2003 по 2014 г. Пациенты были разделены на 4 группы: те, кому были назначены высокоинтенсивные статины (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг), статины средней (аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, симвастатин 20–40 мг и др.) и низкой интенсивности (симвастатин 10–20 мг, правастатин 10–20 мг и др.) и не принимавшие статины в течение 1 года после постановки диагноза АПА. Конечными точками исследования являлись «большие» ампутации и смерть за 6-летний срок наблюдения. Примечательно, что несмотря на высокий риск 28% пациентам (n = 45 503) вообще не назначалась терапия статинами при уже имеющемся диагнозе АПА. Авторы с сожалением подчеркивают, что недостаточный уровень назначения статинов оставался неизменным в течение всего исследования (за период с 2006 по 2014 г.). Как и следовало ожидать, пациенты, не получавшие статинов, продемонстрировали наихудшие результаты по достижению конечных точек. Применение низко- и умеренно интенсивных доз статинов ассоциировалось со снижением летальности на 17% и снижением риска ампутации на 19%, в то время как интенсивная терапия статинами приводила к снижению летальности на 26% и снижению риска ампутации на 33%. В результате этого исследо-

вания были сделаны важные выводы о сильной обратной зависимости между интенсивной статинотерапией и повышением летальности и риска ампутации среди пациентов с АПА [11].

Влияние статинов на частоту сердечных событий у пациентов с АПА представляет отдельный интерес. Число подобных исследований в доступной литературе ограничено. В исследовании P.P. Aung et al., включившем 10 000 пациентов с уровнем холестерина в диапазоне от нормального до повышенного, сообщалось, что гиполипидемическая терапия у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей была связана с 20% снижением общего числа сердечно-сосудистых событий, а также с 14% снижением летальности от всех причин [12]. В другом исследовании было показано снижение частоты сердечно-сосудистых событий и потребности в некоронарной реваскуляризации на фоне терапии статинами у пациентов с диабетом [13] и в общей популяции [14].

Согласно последнему руководству по лечению дислипидемии, в настоящее время нет масштабных исследований, которые оценивали бы, приводит ли терапия статинами к снижению частоты сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда) у пациентов, имеющих поражения сонных артерий [4]. Однако в метаанализе RCTs было показано, что снижение ЛПНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами приводило к снижению частоты инсультов на 21% [15].

Биомаркеры атеросклероза

Ввиду общности патогенеза атеросклероза в различных сосудистых бассейнах большинство используемых на практике биомаркеров оцениваются как общие предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов для больных с ИБС и АПА. Доказано, что холестерин (ХС) ЛПНП является атерогенным и играет главную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза [4]. Особое влияние на функ-

цию эндотелия оказывает липопротеин (а) (ЛП(а)) благодаря наличию в своем составе фрагментов апо В и апо А. Эпидемиологические и генетические данные, полученные в крупномасштабных исследованиях, в настоящее время убедительно подтверждают, что повышенный уровень ЛП(а) является независимым предиктором развития АПА, ИБС, инсульта и аортального стеноза [16]. Доказано, что уровень ЛП(а) более 30 мг/дл независимо связан с трехкратным риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после шунтирования коронарных артерий [17]. Также сообщается о взаимосвязи между стенозом митрального клапана и повышенным уровнем ЛП(а) у пациентов с сопутствующими заболеваниями периферических артерий [18]. Эти данные подтверждают мнение о том, что ЛП(а) должен быть целью терапии для уменьшения сердечно-сосудистых заболеваний и для уменьшения прогрессирования атеросклероза. Однако данный маркер до сих пор не учитывается в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, а повышенная концентрация ЛП(а) с огромным трудом поддается терапевтическим вмешательствам. Несмотря на имеющиеся данные, возможные патогенетические механизмы влияния ЛП(а) на развитие атеросклероза не до конца изучены. Однако с учетом их атерогенного потенциала уровень ЛП(а) следует измерять как минимум один раз у любого взрослого, в том числе для выявления гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [4].

Подфракции липопротеидов, в частности апо В и апо А, также являются атерогенными, однако данные об их роли в возникновении атеросклероза немногочисленны [19]. Исследования показывают, что у пациентов с АПА уровни ЛП(а) и апо А намного выше, чем при поражении одного сосудистого бассейна [20]. Также имеются данные о том, что тяжесть поражения различных сосудистых бассейнов тем более выражена, чем выше концентрация

фенотипа апо А. Специалисты подчеркивают важность определения апо А как маркера возникновения и прогрессирования атеросклероза [21].

Существует множество фактов, свидетельствующих о том, что терапия статинами в высоких дозах более выражено снижает уровень атерогенных липопротеинов, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем терапия статинами в умеренных дозах [22]. Исследование S.M. Voekholdt et al. показало, что пациенты, получавшие высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг или розувастатин 20 мг), чаще достигали целевых уровней ЛПНП и апо В и имели более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако авторы с сожалением отмечают, что процент таких пациентов является небольшим [23]. Исследование Н. Yamamoto et al. подчеркивает важность и необходимость определения апо В для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом [24]. По мнению J. Cao et al., апо В влияет на развитие атеросклероза, но как самостоятельный маркер представляет лишь скромную прогностическую ценность для оценки распространенности, частоты возникновения и прогрессирования атеросклероза [25]. Надо признать, что дискуссии о целесообразности снижения атерогенных липопротеидов все еще остаются открытыми.

Кроме вышеперечисленных маркеров, существует множество доказательств о влиянии на АПА ряда других воспалительных биомаркеров. К ним можно отнести С-реактивный белок, фибриноген, а также другие биомаркеры, широкое использование которых на практике ограничено (интерлейкин-1, 2, 6, селектины, металлопротеиназы, молекулы адгезии, альфа-фактор некроза опухоли и др.) [26].

Наиболее широко изученным биомаркером атеросклероза, а также сердечно-сосудистых заболеваний в целом является С-реактивный белок (СРБ). СРБ является

белком острой фазы, физиологическая роль которого заключается в связывании модифицированных ЛПНП, поврежденных и мертвых клеток, активации системы комплемента и генерации провоспалительных цитокинов [27]. В исследовании The Framingham Offspring Study выявлено, что СРБ является основным предиктором развития АПА, а также независимым предиктором летальности, особенно в когорте пациентов без диабета моложе 75 лет, а также в подгруппе пациентов с диабетом старше 75 лет [28]. В другом исследовании также была показана необходимость мониторинга СРБ для реализации стратегии снижения сердечно-сосудистого риска. P.M. Ridker et al. показали, что пациенты с низким уровнем СРБ на фоне терапии статинами имеют лучшие клинические исходы, чем пациенты с более высоким уровнем СРБ, независимо от достигнутого на фоне лечения уровня ЛПНП [29].

В исследовании inCHIANTI сравнивались циркулирующие уровни ИЛ-6, антагониста рецептора ИЛ-1 и фибриногена: анализ показал значительное повышение этих маркеров у пациентов с АПА [30]. ИЛ-6 также играет роль в стимулировании острого воспалительного ответа посредством экспрессии фибриногена, С-реактивного белка, комплемента, эндотелиального фактора роста, адгезии лейкоцитов, макрофагов в атеросклеротическую бляшку путем выработки ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule) клетками гладких мышц [31]. Несколько исследований показали, что ИЛ-6 является маркером развития АПА [32], а генотип GG ИЛ-6 способствует развитию АПА среди людей с сахарным диабетом 2-го типа [33]. ИЛ-1 увеличивает выработку белков острой фазы, приводит к пролиферации нейтрофилов, повышает хемотаксис лимфоцитов на поверхности эндотелиальных клеток [34].

С увеличением риска развития атеросклероза также связывают повышение в крови фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). ФНО- α относится к провоспа-

лительным цитокинам, который вырабатывается преимущественно макрофагами, лимфоцитами. Свой атерогенный эффект ФНО- α реализует преимущественно через рецепторы TNFR2, за счет увеличения синтеза молекул адгезии, активности лейкоцитов в эндотелии, блокирования NO-синтазы в эндотелии. Концентрация ФНО- α достоверно выше у пациентов с атеросклерозом и ассоциируется с нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [35].

Селектины являются одними из медиаторов атеросклероза и представляют собой семейство из трех гликопротеинов (P-селектин, экспрессируемый на тромбоцитах, лейкоцитах, E-селектин, экспрессируемый на эндотелиальных клетках под воздействием воспалительных цитокинов, и L-селектин, экспрессируемый на лейкоцитах, моноцитах, нейтрофилах и эозинофилах), которые играют роль в атеросклеротическом процессе, влияя на агрегацию тромбоцитов, а именно на производство прокоагулянтных микрочастиц, являясь тем самым предпосылкой к тромбообразованию [36]. Повышенные уровни E-селектина в плазме крови были также обнаружены у пациентов с АПА и сахарным диабетом 2-го типа [37].

Результаты других исследований подтвердили роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитии АПА. ММП представляют собой семейство цинк-зависимых ферментов, участвующих в протеолизе белков внеклеточного матрикса. Часть белков входят в состав нормального эндотелия сосудов, тогда как МПП-2 и МПП-9 обнаруживаются в атероме. Результаты исследований показали, что МПП-2 и МПП-9 являются независимыми предикторами развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также маркерами сосудистого повреждения у пациентов с АПА и сахарным диабетом 2-го типа [38]. Данные маркеры вырабатываются многими клетками (фибробласты, макрофаги, нейтрофилы), они

также активно синтезируются под действием воспалительных цитокинов, поэтому определение уровней их предшественников может использоваться для оценки активности этих маркеров.

Особую роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза играют факторы гемостаза, такие как тканевой активатор плазминогена, фибриноген, фактор фон Виллебранда. Каждый из них влияет на определенный каскад коагуляции, а также выступает в роли медиатора адгезии тромбоцитов. Доказано их участие в возникновении эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь является одним из центральных звеньев в патогенезе атеросклероза [39].

Следует отметить, что ни один из указанных выше маркеров не является строго специфичным для системного атеросклероза и оценивается как ассоциированный с сердечно-сосудистым риском в целом. Немалый интерес вызывает поиск специфичных лабораторных маркеров именно периферического атеросклероза. На фоне имеющегося технологического и биоинженерного прогресса это видится вполне возможным. Известно, что имеются различия в периферическом и коронарном кровоснабжении, а также различия в экспрессии генов сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, что наводит на мысли о существовании специфичных маркеров [31]. Одним из предполагаемых маркеров именно периферического атеросклероза является бета-2 микроглобулин, который представляет собой компонент главного комплекса гистосовместимости I. Количество его возрастает при воспалительном и иммунном процессах, именно поэтому его концентрация значительно выше при распространенном периферическом атеросклерозе [31]. В ряде исследований доказано его влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза среди пациентов, имеющих ИБС, а также хроническую болезнь почек [40].

Заклучение

Системный атеросклероз, включающий коронарное и периферическое поражение сосудов, является тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день именно интенсивная статинотерапия является весомой частью базисной терапевтической стратегии, способной улучшить прогноз пациента с АПА. Среди врачей необходимо формировать понимание о важности своевременного определения маркеров прогрессирования атеросклероза, а также необходимости обеспечения приверженности пациентов адекватной статинотерапии не только среди больных ИБС, но и в интенсивно растущей популяции пациентов с АПА. Поиск специфических биомаркеров периферического атеросклероза, циркулирующих системно, но отражающих активность локальных патофизиологических процессов, является, несомненно, актуальной проблемой. Скрининговая диагностика АПА на основании анализа крови видится простой в исполнении и экономически выгодной стратегией, позволяющей по результатам исследования определить пациентов, находящихся в группе риска и нуждающихся в более детальном обследовании. Такой подход позволит своевременно диагностировать АПА и предпринять необходимые меры для выбора оптимальной стратегии лечения больных с системным атеросклерозом.

Литература [References]

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382 (9901): 1329–40. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61249-0
2. Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ. Res.* 2015; 116 (9): 1509–26. DOI: 10.1161/circresaha.116.303849
3. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C., Jr. et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (41): 2864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu080
4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41 (3): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
5. Sundbøll J., Larsen A.P., Veres K., Adelborg K., Sørensen H.T. Cardiovascular event rates and trajectories of LDL-cholesterol levels and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A population-based cohort study. *Thromb. Res.* 2019; 183: 124–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.09.034
6. Кисляк О.А., Сергиенко О.В., Давиденко М.Н. Вазопротекторное действие статинов и современный взгляд на место статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечебное дело*. 2019; 4: 49–56. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12156 [Kislyak O.A., Sergienko O.V., Davidenko M.N. Vasoprotective effect of statins and modern view of the role of statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Medical Care*. 2019; 4: 49–56 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12156 (in Russ.)]
7. Foley T.R., Singh G.D., Kokkinidis D.G., Choy H.K., Pham T., Amsterdam E.A. et al. High-intensity statin therapy is associated with improved survival in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (7). DOI: 10.1161/jaha.117.005699
8. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
9. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C., Jr. et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (41): 2864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu080
10. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45 (4): 645–54. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.054
11. Arya S., Khakharia A., Binney Z.O., DeMartino R.R., Brewster L.P., Goodney P.P. et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2018; 137 (14): 1435–46. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032361
12. Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G., Price J.F., Leng G.C. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst.*

- Rev. 2007; 4: CD000123. DOI: 10.1002/14651858.cd000123.pub2
13. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9374): 2005–16. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13636-7
 14. Walter D.H., Schächinger V., Elsner M., Mach S., Auch-Schwelk W., Zeiher A.M. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am. J. Cardiol*. 2000; 85 (8): 962–8. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00910-8
 15. Amarenco P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet. Neurol*. 2009; 8 (5): 453–63. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70058-4
 16. Nordestgaard B.G., Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid. Res*. 2016; 57 (11): 1953–75. DOI: 10.1194/jlr.r071233
 17. Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева О.И., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Высокий уровень липопротеида (а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Атеросклероз*. 2014; 235 (2): 477–82. [Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanasieva O.I., Kukharchuk V.V., Pokrovsky S.N. Lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2014; 235 (2): 477–82 (in Russ.).]
 18. Van Buuren F., Sommer J.A., Kottmann T., Horstkotte D., Mellwig K.P. Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels – cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery. *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2015; 10: 39–45.
 19. Shah P.K., Lecis D. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Research*. 2019; 8 (F1000 Faculty Rev): 1402. DOI: 10.12688/f1000research.18901.1
 20. Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипов апо-белка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (9): 31–6. [Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В. et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (9): 31–6 (in Russ.).]
 21. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (4): 474–80. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
 - [Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6 (4): 474–80. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480 (in Russ.).]
 22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61350-5
 23. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarenco P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64 (5): 485–94.
 24. Yamamoto H., Kawamura M., Kochi I., Imai M., Murata Y., Suzuki T. et al. Serum anti-apo b antibody level as residual CVD marker in dm patients under statin treatment. *J. Atheroscler. Thromb*. 2019; 26 (10): 931–43. DOI: 10.5551/jat.46797
 25. Cao J., Nomura S.O., Steffen B.T., Guan W., Remaley A.T., Karger A.B. et al. Apolipoprotein B discordance with low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol in relation to coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Clin. Lipidol*. 2020; 14 (1): 109–21.e5. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.11.005
 26. McDermott M.M., Lloyd-Jones D.M. The role of biomarkers and genetics in peripheral arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54 (14): 1228–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.081
 27. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin. Chem*. 2005; 51 (3): 504–5. DOI: 10.1373/clinchem.2004.044990
 28. Murabito J.M., Keyes M.J., Guo C.Y., Keane J.F., Jr., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Sr. et al. Cross-sectional relations of multiple inflammatory biomarkers to peripheral arterial disease: The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2009; 203 (2): 509–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.031
 29. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352 (1): 20–8. DOI: 10.1056/nejmoa042378
 30. McDermott M.M., Guralnik J.M., Corsi A., Albay M., Macchi C., Bandinelli S. et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. *Am. Heart J*. 2005; 150 (2): 276–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.09.032
 31. Sinkevich N.S., Maslennikov M.A., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. Peripheral atherosclerosis diagnosis

- tics by the circulating biomarkers determination. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2015; 2: 22–9.
32. Tzoulaki I., Murray G., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (3): 354–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl441
 33. Potaczek D.P., Undas A., Nowakowski T., Szczeklik A. Association between inflammatory markers and the interleukin-6 -174 G/C polymorphism is abolished in peripheral arterial occlusive disease. *Int. Angiol.* 2007; 26 (4): 318–23.
 34. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2005; 112 (7): 976–83. DOI: 10.1161/circulationaha.104.513085
 35. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. и др. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (5): 26–9.
[Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V. et al. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (5): 26–9 (in Russ.).]
 36. Merten M., Thiagarajan P. P-selectin in arterial thrombosis. *Z. Kardiol.* 2004; 93 (11): 855–63. DOI: 10.1007/s00392-004-0146-5
 37. Boulbou M.S., Koukoulis G.N., Vasiou K.G., Petinaki E.A., Gourgoulis K.I., Fezoulidis I.B. Increased soluble E-selectin levels in type 2 diabetic patients with peripheral arterial disease. *Int. Angiol.* 2004; 23 (1): 18–24.
 38. Signorelli S.S., Malaponte G., Libra M., Di Pino L., Celotta G., Bevelacqua V. et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2005; 10 (1): 1–6. DOI: 10.1191/1358863x05vm582oa
 39. Mustonen P., Lepäntalo M., Lassila R. Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18 (2): 244–9. DOI: 10.1161/01.atv.18.2.244
 40. Joosten M.M., Pai J.K., Bertoia M.L., Gansevoort R.T., Bakker S.J., Cooke J.P. et al. β 2-microglobulin, cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (4). DOI: 10.1161/jaha.114.000803