



Роль липопротеида(а) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0006

© И. А. Алексеева, А. Л. Бурдейная, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Ирина Александровна. Алексеева, Анна Львовна. Бурдейная, Нарек Арамаисович Тмоян, Марат Владиславович Ежов. Роль липопротеида(а) в развитии мультифокального атеросклероза и аортального стеноза. Клинический случай и обзор литературы. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 69–76.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0006

РЕЗЮМЕ

В статье приводится клинический случай сочетания мультифокального атеросклероза и формирования тяжелого стеноза аортального клапана у 60-ти летнего пациента с повышенным уровнем липопротеида(а). Применение современных хирургических, эндоваскулярных методов лечения, а также оптимальной медикаментозной терапии позволили своевременно улучшить качество жизни больного.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, атеросклероз периферических артерий, каротидный атеросклероз, дегенеративный стеноз аортального клапана, двухстворчатый аортальный клапан, дислипидемия, липопротеид(а), холестерин липопротеидов низкой плотности.

The role of lipoprotein(a) in the development of multisite atherosclerosis and aortic valve stenosis. Clinical case and review

I. A. Alekseeva, A. L. Burdeynaya, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The article provides the case of combined multisite atherosclerosis and severe aortic stenosis in 60-years old patient with elevated level of lipoprotein(a). Consecutive use of modern surgical, endovascular methods and optimal medical treatment improved patient's clinical status.

Key words: multisite atherosclerosis, peripheral atherosclerosis, carotid atherosclerosis, degenerative aortic stenosis, bicuspid aortic valve, dyslipidaemia, lipoprotein(a), low-density lipoprotein cholesterol.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются главной причиной смерти в большинстве экономически развитых странах мира. Ежегодно в Европе от ССЗ умирает более 4 млн. человек, при этом более чем 1,4 млн. умирает преждевременно, в возрасте до 75 лет [1]. Клинические проявления атеросклеротического поражения зависят от локализации патологического процесса. Наиболее значимые из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, как две самые частые причины смертности от ССЗ, а также атеросклероз периферических артерий. Наличие атеросклеротического поражения нескольких бассейнов представляет собой агрессив-

ное проявление заболевания и ухудшает прогноз жизни [2].

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) – третья по частоте причина смерти от ССЗ. За последнее десятилетие частота развития заболевания неуклонно растет. Причина этого – как увеличение продолжительности жизни населения, так и постепенное старение популяции в целом [3]. Развитие стеноза АК у пациентов с врожденным двухстворчатым клапаном возникает не так редко. Вместе с тем, сочетание распространенного атеросклероза и дегенеративного поражения АК отягощает картину заболевания и представляет собой комплексную медицинскую проблему.

Помимо широко известных модифицируемых факторов риска ССЗ, в последнее время активно изучается роль генетических факторов, провоспалительных агентов, маркеров аутоиммунных заболеваний, и др. [4–5]. Еще одним общепризнанным фактором риска ССЗ является липопротеид(а) [Лп(а)] [6].

Представляем клинический случай развития атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов в сочетании с формированием тяжелого стеноза АК у пациента с дислипидемией и повышенным уровнем Лп(а).

Клинический случай

Пациент С., 60 лет, родился и вырос в Москве. Наследственность не отягощена. В анамнезе – в 2010 г., в ходе обследования по поводу умеренной артериальной гипертензии, дислипидемии, диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий, выявлен 90% стеноз внутренней сонной артерии справа, по поводу которого 24.05.2010 г. выполнена операция каротидной эндартерэктомии. В начале 2015 г. при обследовании в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова в связи со стойким характером артериальной гипертензии, несмотря на прием максимальных доз гипотензивных препаратов, диагностирован атеросклероз аорты, начальный (до 30%) атеросклероз артерий нижних конечностей, сохранялся атеросклероз сонных артерий (до 30%). В ходе обследования при дуплексном сканировании почечных артерий заподозрен, а при проведении ангиографического исследования, подтвержден, гемодинамически значимый, до 85%, стеноз правой почечной артерии. Учитывая стойкий характер артериальной гипертензии, одномоментно выполнено стентирование пораженного сегмента почечной артерии. Вмешательство прошло без осложнений с хорошим гемодинамическим и клиническим эффектом – на фоне значительного уменьшения доз гипотензивных препаратов уровень АД снизился и длительное время сохраняется в пределах нормальных значений.

Тогда же была выполнена диагностическая коронарография, выявившая признаки нестенозирующего атеросклероза коронарных артерий – стенозы передней нисходящей и правой коронарной артерий, максимально до 50–60%, клиника ИБС у пациента отсутствовала.

В ходе госпитализации в 2015 г. впервые диагностирован стеноз АК средней степени тяжести. Так, по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) – умеренные признаки гипертрофии левого желудочка, при нормальных размерах сердца и удовлетворительной сократительной способности миокарда. Не исключалось наличие двустворчатого АК; отмечалось уплотнение и кальциноз створок, кольца АК, а также признаки стеноза АК средней степени (максимальная скорость аортального

кровотока составляла 3,3 м/с, средний градиент $\text{срГДсАК} = 30$ мм рт. ст.). Липидный спектр на фоне терапии крестором 20 мг: общий холестерин – 4,58 ммоль/л, триглицериды – 1,86 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – 1,07 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 2,66 ммоль/л. После выписки, на фоне подобранной антиагрегантной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, включая аторвастатин 40 и далее, 80 мг/сутки, пациент чувствовал себя удовлетворительно, вел активный образ жизни, включая занятия горными лыжами. Пациент ежегодно проходил плановое обследование, жалоб не предъявлял, при проведении ЭХО-КГ сохранялись признаки стеноза АК средней степени тяжести. При проведении нагрузочного теста регистрировалась высокая толерантность к физической нагрузке; последнее контрольное обследование пациент прошел в январе 2017 г. Следующая госпитализация в НИИ кардиологии – в июле 2018 г., в связи с клиникой стеноза АК тяжелой степени в виде синдрома стенокардии, одышки, сопровождавшихся проявлениями недостаточности кровообращения преимущественно по малому кругу. По результатам трансторакального и, далее, чреспищеводного ЭХО-КГ подтверждена анатомия АК – двустворчатый АК, площадь – 0,7–0,8 см², максимальная скорость аортального кровотока составила 4,38 м/с; максимальный градиент с АК 76 мм. рт. ст., средний градиент с АК 46 мм. рт. ст., отмечалась выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, при нормальных размерах сердца. После медикаментозной коррекции состояния 26.09.2018 г. в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» пациенту выполнена операция протезирования АК (механический протез “Carbomedics Orbis”), в последующем назначена и подобрана антикоагулянтная терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (в пределах 2,5–3,0), продолжена терапия бисопрололом 5 мг/сутки. На фоне приема розувастатина 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг/сутки, уровень ХС ЛНП в июне 2019 г. составил 2,42 ммоль/л; также был определен Лп(а), который составил 101 мг/дл. Согласно международным и российским рекомендациям, концентрацию Лп(а) нужно определять всем пациентам с ранней манифестацией ССЗ, диагнозом семейной гиперлипидемии, семейным анамнезом ранних ССЗ, повторными эпизодами сердечно-сосудистых осложнений (ССО), несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию [8–9]. В связи с не достижением у пациента целевого уровня ХС ЛНП рекомендовано присоединение к терапии ингибитора PCSK9, в соответствии с последними европейскими рекомендациями по ведению пациентов с дислипидемиями [10].

В настоящее время самочувствие пациента удовлетворительное, приступов стенокардии,



явлений недостаточности кровообращения нет; при контрольном ЭХО-КГ исследовании – уменьшение степени гипертрофии левого желудочка. Он продолжает вести активный образ жизни, и заниматься любимым видом спорта – горными лыжами.

Обсуждение

Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз, как наиболее частая причина смертности и инвалидности во всем мире, представляет собой прогрессирующее системное поражение артерий с многофакторным патогенезом, вовлекающее как крупные, так и более мелкие артерии различной локализации. Атеросклеротические изменения в артериях часто носят генерализованный характер, увеличивая частоту неблагоприятных ССО; изолированное поражение одного сосудистого бассейна является скорее исключением, чем правилом. Стенотическое поражение двух и более сосудистых бассейнов носит название «мультифокальный атеросклероз». Его наличие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а также определяет сложности в принятии решения о выборе тактики ведения пациента.

На начальных стадиях мультифокальный атеросклероз у значительной части пациентов может протекать бессимптомно. Степень выраженности атеросклеротического поражения может зависеть от различных причин. Так, совокупность региональных, гемодинамических и реологических факторов, таких как турбулентный кровоток на бифуркации или в местах отхождения боковых ветвей, может играть решающую роль в формировании и прогрессировании атеросклеротического поражения [11].

Распространенность мультифокального атеросклероза различных локализаций в популяции различается. Сочетанные формы атеросклероза с поражением коронарных, сонных и артерий нижних конечностей установлены у 30–65% больных [12]. Данные о распространенности и прогностическом значении поражения отдельных сосудистых бассейнов различны и неоднозначны.

По данным мета-анализа, распространенность умеренных и выраженных ($\geq 50\%$) стенозов сонных артерий составляет в популяции 4,2% [13]. Риск развития цереброваскулярных осложнений у подобных пациентов значительно увеличивается. Так, до 10–15 % всех инсультов обусловлены тромбозом из атеросклеротической бляшки внутренней сонной артерии размерами до 50–99%. Ежегодный риск развития инсульта у бессимптомных пациентов с 50–99% каротидными стенозами составляет 1,0–3,3%, с более высокой вероятностью неблагоприятного исхода у больных с более значимым сужением или более высокими темпами прогрессирования поражения. В отличие от бессимптомных больных с подобным поражением, у пациентов, ранее перенесших инсульт, ежегодный риск рецидива состав-

ляет 10–43% [14]. Также у пациентов с каротидным атеросклерозом повышен риск не только цереброваскулярных осложнений, но и инфаркта миокарда и фатальных сердечно – сосудистых событий. По данным анализа 17 исследований, включившем 11391 пациентов с бессимптомными стенозами каротидных артерий $\geq 50\%$, 62,9 % смертей были обусловлены ССО. Риск коронарной смерти у таких пациентов составил 2,9% в год [15].

Распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей в мире оценивается в 202 млн. человек, из которых почти 40 млн. проживают в Европе [16]. Атеросклероз артерий нижних конечностей обычно начинает проявляться с 50-ти летнего возраста, а начиная с 65 лет его распространенность экспоненциально увеличивается, достигая к 80-летнему возрасту 20 % [17]. Атеросклероз артерий верхних конечностей является редким явлением, за исключением стенозов подключичных артерий, распространенность которых в общей популяции оценивается в 3–4%, а у пациентов с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – в 15–20 % [14, 18]. Распространенность периферического атеросклероза других локализаций (мезентериальных и почечных артерий) изучена недостаточно. Вместе с тем, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергавшимся рутинной коронарной ангиографией, при проведении брюшной аортографии поражение мезентериальных артерий выявлялось у 14 % пациентов, а почечных – у 7,7 % [19].

Атеросклеротическое поражение почечных артерий является наиболее частой причиной развития так называемой «реноваскулярной» гипертонии. Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий приводит к гипоперфузии почечной паренхимы, что индуцирует ряд патофизиологических ответов, включая активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Это, в свою очередь, сопровождается задержкой жидкости, снижением натрийуреза и вазоконстрикцией, что, в конечном итоге, может приводить к формированию стойкой артериальной гипертонии, почечному фиброзу и развитию почечной недостаточности, и, как следствие, ухудшать прогноз [17, 20].

Патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, поэтому аналогичным является и набор факторов риска. Риск атеросклероза нескольких сосудистых бассейнов резко возрастает с возрастом, особенно при наличии основных сердечно-сосудистых факторов риска – курения, артериальной гипертонии, дислипидемии и сахарного диабета. В последнее время, активно изучается роль дополнительных факторов риска – генетических, провоспалительных маркеров (высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6 и др.), маркеров аутоиммунных заболеваний, а также липопротеида(а) [4–7, 14].

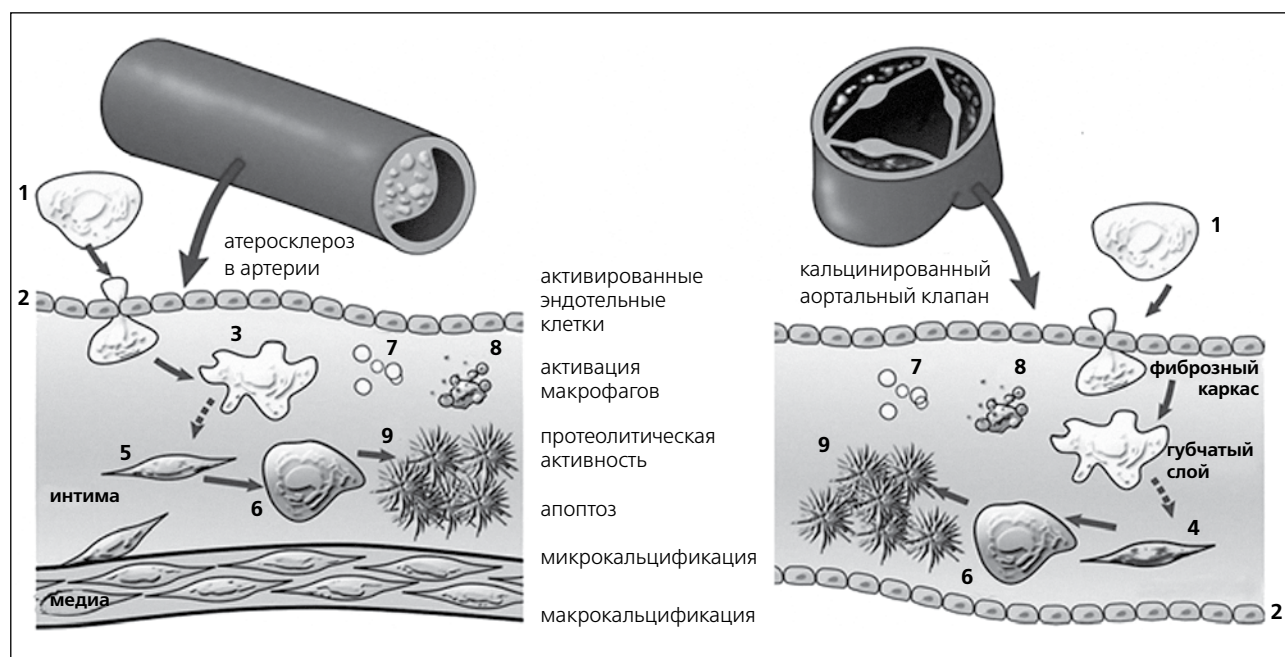
Дегенеративный стеноз аортального клапана. Дегенеративный стеноз АК – наиболее частый

клапанный порок в Европе и Северной Америке. До 70-х годов прошлого века ведущей причиной в развитии стеноза АК являлся ревматизм. В последние десятилетия основной его причиной рассматривается активное воспаление с последующим фиброзированием створок клапана и его конечной кальцификацией с формированием дегенеративного стеноза АК [21]. Центральными в патофизиологии развития дегенеративного стеноза АК являются механический стресс и повреждение створок АК. Вместе с тем, очевидно, что они являются частью сложного патоморфологического процесса, который может быть разделен на две фазы – начальную и основную. Начальная фаза инициируется повреждением эндотелия створок АК с развитием хронического воспаления, что во многом сходно с процессом атеросклероза сосудов (рис.1). Основная фаза характеризуется преобладанием про-кальцифицирующих и про-остеогенных факторов, приводящих к кальцификации и необратимому изменению клапанного аппарата [22]. Гемодинамический стресс приводит к повреждению и дисфункции эндотелия в створках клапана. Далее происходит аккумуляция липидов в области воспаления (преимущественно ХС ЛНП и Лп(а)). Те, в свою очередь, последовательно подвергаются окислительной модификации и становятся цитотоксичными, вызывая как активное воспаление, с активацией макрофагов, экспрессией провоспалительных цитокинов, так и реакцию

минерализации поврежденных тканей. При этом происходит активация фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса с истончением, фиброзом и кальцинозом створок АК (рис. 1). Прогрессирующий кальциноз значительно ограничивает подвижность створок АК и необратимо нарушает их функцию [23].

Большинство случаев дегенеративного стеноза АК приходится на лиц пожилого и старческого возраста, составляя 2–7% в популяции у лиц старше 65 лет [3, 24]. Достаточно часто дегенеративный стеноз АК развивается у лиц с врожденным двустворчатым АК – так, 22% пациентов старше 80-ти лет, подвергшихся оперативной замене АК по поводу критического аортального стеноза, имели врожденный двустворчатый клапан [25]. Также показано, что у лиц с врожденным двустворчатым клапаном, дегенеративный стеноз АК развивается в более молодом возрасте, в силу большего механического напряжения, воздействующего на исходно измененные створки АК [22]. Дегенеративный стеноз АК длительное время, вплоть до десятилетий, остается бессимптомным. Классическая «триада» клинических признаков при аортальном стенозе – одышка, стенокардия и синкопальные состояния. С момента появления клинической симптоматики основным направлением в лечении становится инвазивное вмешательство, поскольку смертность при симптоматическом аортальном стенозе в течение 2-х лет может достигать 50% [26]. «Золотым

Рис. 1. Общие механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза артерий и кальциноза аортального клапана [35]



Примечание. Провоспалительные моноциты (1) проникают в зону поражения через активированные эндотелиальные клетки. Активированные эндотелиальные клетки (2) вызывают повышенную экспрессию молекул адгезии. В дальнейшем макрофаги (3) стимулируют выделение протеолитических ферментов, способствующих дифференцировке миофибробластов (4) и гладкомышечных клеток (5) в остеобласты (6), которые в дальнейшем преобразуются в микрокальцификаты (9); (7) кальцинированные матричные пузырьки, (8) апоптозные тельца.

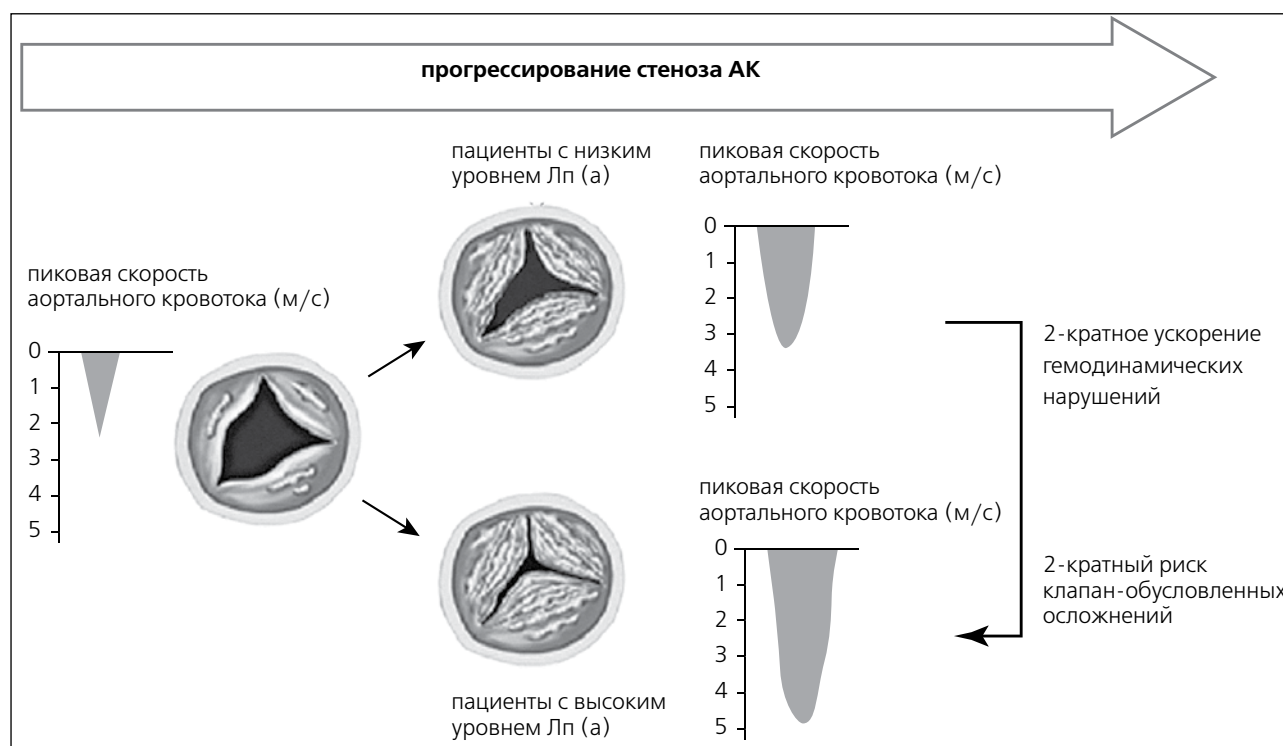
стандартом» инструментальной диагностики аортального стеноза является трансторакальная ЭХО–КГ. Аортальный стеноз считается тяжелым, если пиковая скорость аортального кровотока превышает 4 м/с, средний градиент аортального кровотока выше 40 мм.рт.ст., площадь аортальный клапана меньше 1,0 см² [3]. В силу особенностей анатомии, пациентам с двустворчатым АК обычно выполняют хирургическую замену клапана, при установке механического протеза обязательно назначение варфарина под контролем международного нормализованного отношения (терапевтический уровень в пределах 2,5–3,0, для механических

протезов с низким уровнем тромбогенности как для протеза “Carbomedics Orbis”) [3].

Клинические факторы риска развития дегенеративного стеноза АК аналогичны таковым при развитии атеросклероза коронарных сосудов. В частности, развитие дегенеративного стеноза АК напрямую связано с возрастом, мужским полом, курением, наличием артериальной гипертензии, а также повышенным уровнем Лп(а) и ХС ЛНП [27 – 29] (рис.2).

Лп(а) – это уникальный класс липопротеидов, который содержит два компонента: липопротеиновый фрагмент, практически идентичный

Рис. 2. Ускорение прогрессирования стеноза АК у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) (адаптировано по [29])



Примечание: АК – аортальный клапан, Лп(а) – липопротеид(а).

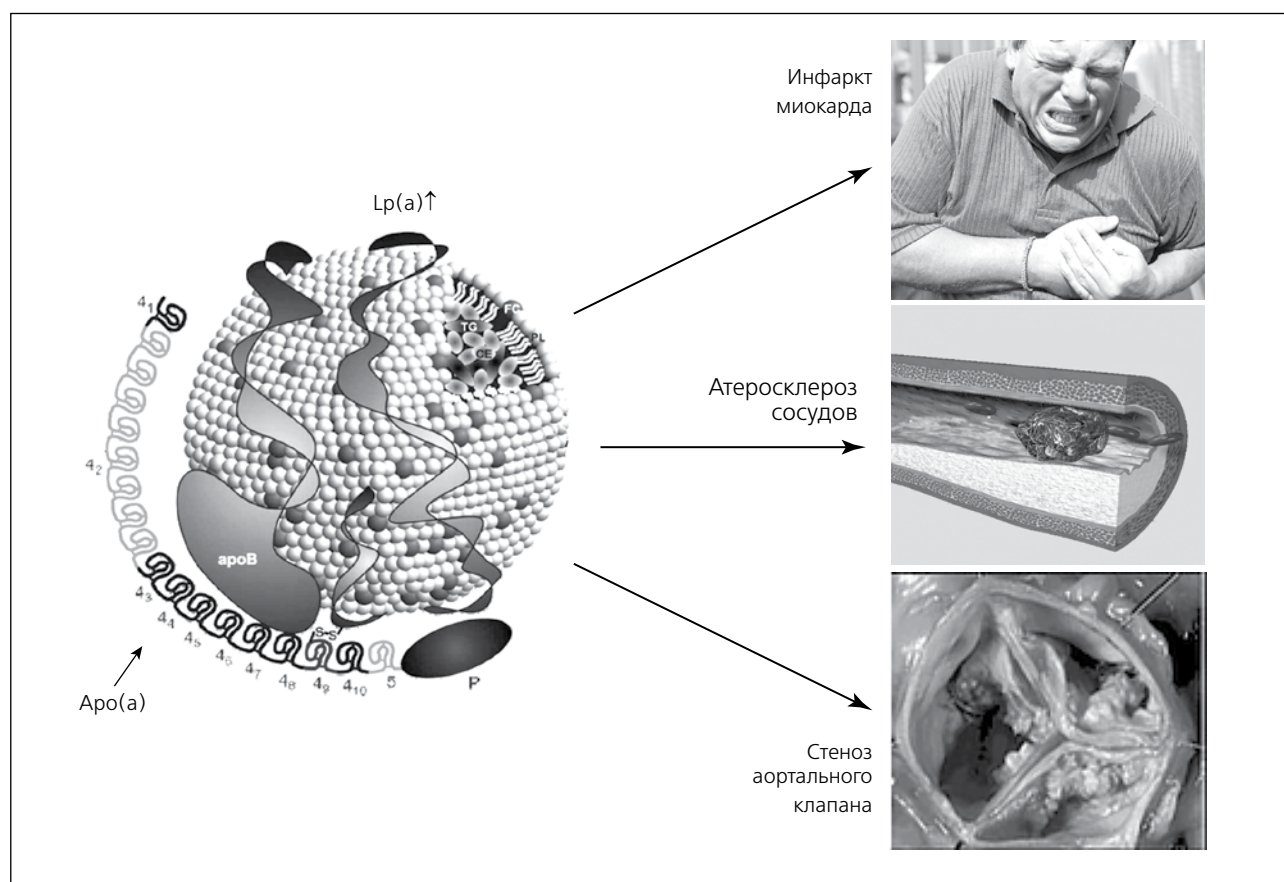
липопротеину низкой плотности и одну молекулу апобелка(а), которая ковалентно связана с апобелком В-100 ЛНП с помощью одной дисульфидной связи. Уникальное строение апобелка(а) придает Лп(а) свойства плазминогена [30]. Подобная сложная структура ответственна за проатеросклеротические, провоспалительные и протромботические свойства комплекса, включая раннее развитие и прогрессирование ССЗ и формирование кальцифицированного стеноза АК [31] (рис.3).

Концентрация Лп(а) в крови генетически обусловлена и сохраняется на одном уровне в течение всей жизни человека, не зависит от диеты и внешних факторов. Интерес к Лп(а) за последнее десятилетие значительно возрос, поскольку крупные эпидемиологические и генетические исследования доказали независимую причинную роль Лп(а)

в развитии ССЗ [30–33]. Европейское общество кардиологов рекомендует обязательное определение уровня Лп(а) у категории пациентов высокого риска ССО, рассматривая уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл как дополнительный фактор повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Выявление повышенного уровня Лп(а) у нашего пациента стало принципиальным моментом, предположительно объяснявшим раннюю манифестацию, а также неуклонное прогрессирование мультифокального атеросклероза и формирование тяжелого стеноза АК, несмотря на использование максимальных доз традиционных пероральных гиполипидемических препаратов. Так, несмотря на применение розувастатина 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг/сутки, уровень ХС ЛНП

Рис. 3. Иллюстрация основных сердечно-сосудистых осложнений вследствие повышенного уровня Лп(а) (адаптировано по [31])



Примечание: АК – аортальный клапан, Лп(а) – липопротеид(а).

сохранялся нецелевым, а скорректированное содержание ХС ЛНП, с учетом ХС Лп(а) – 1,64 ммоль/л (корректированный ХС ЛНП = $\text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)} / 38,5$ (ммоль/л)). Поскольку, согласно последним данным, терапия статинами и эзетимибом не оказывают влияния на концентрацию Лп(а), назначение пациенту представителя нового поколения гиполипидемических препаратов, ингибитора

PCSK9, помимо дополнительного снижения уровня ХС ЛНП до 75%, предположительно, позволит снизить уровень Лп(а) на 25–30% [34], уменьшая тем самым, вероятность прогрессирования у нашего пациента ССЗ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;0:1–14.
2. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Obman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. 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.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38:2739–91.
4. Gallifa IF, Aguilera AH, Paredero VM, Joven J and Camps J. Emerging Biomarkers in Peripheral Artery Disease. *New Trends in Biomarkers and Diseases Research: An Overview*. 2017: 340–69.
5. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115:439–45.

6. Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezbov MV. The Role of Lipoprotein(a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2018;58(6):70–8. Russian (Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида (а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70–8).
7. Tmoyan NA, Ezbov MV, Afanasieva OI, Klesareva EA, Razova OA, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Ter Arkh*. 2018;90(9):31–6. Russian (Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипов апоБелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. *Тер. архив*. 2018;90(9):31–6).
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
9. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYA, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziołova NA, Kononov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharchuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (JAD)*. 2017;3:5–22. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галаявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22).
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2019;1:78.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239–312.
12. Gurevich V.S. Modern ideas about the pathogenesis of atherosclerosis. *Diseases of the heart and blood vessels*. 2006;4:4–8. Russian (Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;4:4–8).
13. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009;40:1105–13.
14. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2014;35:1112–9.
15. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikkailidis DP, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:573–82.
16. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensab GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–40.
17. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kaban T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rutber J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *European Heart Journal*. 2018;39:763–821.
18. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:618–23.

19. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:385–90.
20. Lerman LO, Textor SC, Grande JP. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: Ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:196–203.
21. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1854–63.
22. Pawade T, Newby D, Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. *The Skeleton Key.* *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:561–77.
23. Carita P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, Novo S, Castrovinci S, Moscarelli M, Fattouch K, Corrado E. Aortic stenosis: Insights on pathogenesis and clinical implications. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016;13:489–98.
24. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P.; Fleisher, L.A.; Jneid, H.; Mack, M.J.; McLeod, C.J.; O’Gara, P.T.; et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;137:1159–95.
25. Roberts WC, Janning KG, Ko JM, Filardo G, Matter GJ. Frequency of congenitally bicuspid aortic valves in patients ≥ 80 years of age undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis (with or without aortic regurgitation) and implications for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2012;109:1632–36.
26. Cowell SJ, Newby DE, Boon NA, Elder AT. Calcific aortic stenosis: same old story? *Age Ageing.* 2004;33:538–44.
27. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1992–8.
28. Cary T, Pearce J. Aortic stenosis: Pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. *Crit. Care Nurse.* 2013;33:58–72.
29. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236–46.
30. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339–59.
31. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57 (11):1953–75.
32. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):692–711.
33. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Danthi S, Olive M, Liu L. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):177–92.
34. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015;36:2996–3003.
35. Burdeynaya A.L., Safarova M.S., Ezbov M.V., Kubarchuk V.V. Degenerative aortic stenosis: modern view of development, course and treatment. *Cardiology.* 2016;56(6):69–74. Russian (Бурдейная А.Л., Сафарова М.С., Езов М.В., Кухарчук В.В. Дегенеративный стеноз аортального клапана: современный взгляд на развитие, течение и лечение. *Кардиология.* 2016;56(6):69–74).