

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ЭКСТРА- VERSUS ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ: ДВЕ ГРАНИ ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Танашян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Синицын И.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Атеросклероз — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в просвете сосудов. Обсуждается история открытия, вклад ученых в различные теории развития атеросклероза, основные факторы риска развития заболевания. Описаны основные группы биомаркеров, их функции и специфичность для диагностики атеросклероза. Рассмотрена диагностическая ценность таких методов, как МР-ангиография, КТ-ангиография и УЗИ. Сформированы основные патогенетические аспекты экстра- и интракраниального атеросклероза. Рассмотрены основные возможности разработки терапевтических стратегий для замедления прогрессирования и разработки таргетной терапии и сформулирован портрет пациента с интракраниальным атеросклерозом, которому стоит проводить скрининг.

Ключевые слова: атеросклероз, экстракраниальный атеросклероз, интракраниальный атеросклероз, атерогенез, инсульт, биомаркеры

Для цитирования: Танашян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Синицын И.А. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):11–19. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19

Для корреспонденции: Аннушкин В.А. — e-mail: annushkin-v@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Танашян М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: m.tanashyan@neurology.ru

Лагода О.В., <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; e-mail: angionev@gmail.com

Раскуражев А.А., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Аннушкин В.А., <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>; e-mail: annushkin-v@mail.ru

Мазур А.С., <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>; e-mail: A1699466@yandex.ru

Синицын И.А., <https://orcid.org/0000-0001-6862-6980>; e-mail: ivansyn2013@yandex.ru

EXTRA- VERSUS INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS: TWO FACETS OF THE SAME PROBLEM

Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Raskurazhev A.A., Annushkin V.A., Mazur A.S., Sinitsyn I.A.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Atherosclerosis is a chronic disease of elastic and muscle-elastic type arteries, which occurs due to abnormal lipid and protein metabolism and is accompanied by the deposition of cholesterol and certain lipoprotein fractions in the lumen of blood vessels. The article discusses the history of atherosclerosis discovery, various theories of the development of atherosclerosis, main risk factors for the development of the disease. The main groups of biomarkers, their functions and specificity for the diagnosis of atherosclerosis are described, the diagnostic value of such methods as MR angiography, CT angiography and ultrasound is discussed. Different aspects of extra- and intracranial atherosclerosis are outlined. The main possibilities for developing therapeutic strategies to slow the progression and develop targeted therapy are considered, and the portrait of a patient with intracranial atherosclerosis, requiring screening, is described.

Key words: atherosclerosis, extracranial atherosclerosis, intracranial atherosclerosis, atherogenesis, stroke, biomarkers

For citation: Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Raskurazhev A.A., Annushkin V.A., Mazur A.S., Sinitsyn I.A. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):11–19. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19

For correspondence: Annushkin V.A. — e-mail: annushkin-v@mail.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Tanashyan M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: m.tanashyan@neurology.ru

Lagoda O.V., <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; e-mail: angionev@gmail.com

Raskurazhev A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Annushkin V.A., <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>; e-mail: annushkin-v@mail.ru

Mazur A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>; e-mail: A1699466@yandex.ru

Sinitsyn I.A., <https://orcid.org/0000-0001-6862-6980>; e-mail: ivansyn2013@yandex.ru

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; АС — атеросклероз; АСБ — атеросклеротическая бляшка; ВКМ — внеклеточный матрикс; ГМК — гладкомышечные клетки; ИА — интракраниальный атеросклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИИ — ишемический инсульт; КИМ — комплекс интима-медиа; КТА — компьютерно-томографическая ангиография; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ММП — матричные металлопротеиназы; МРА — магнитно-резонансная ангиография; НМК — нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ЦМА — церебральная микроангиопатия; ЦСА — церебральная субтракционная ангиография; ЭА — экстракраниальный атеросклероз; ADAM17 — a disintegrin and metalloproteinase domain 17; АПОЕ — apolipoprotein E; CETP — cholesteryl ester transfer protein; NO — nitric oxide; PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PSGL-1 — P-selectin glycoprotein ligand 1; SNP — single nucleotide polymorphism; TLR — toll-like receptor; VW-MR — vessel wall magnetic resonance.

Универсальный процесс атерогенеза, обуславливающий превалирующий ишемический генез различных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда), является объектом пристального изучения исследователей в последние два столетия.

Ведущей причиной около 40% ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) является атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий [1]. Значительно менее изучен атеросклероз интракраниальных церебральных артерий.

Выделение в отдельную нозологическую единицу патологического процесса атеросклероза (АС), а также раскрытие его определяющей роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний явилось одним из великих достижений медицины прошлого столетия. Сам термин «атеросклероз артерий» (от греческих слов *athere* — каша и *scleros* — твердый) был впервые предложен немецким патологом Феликсом Якобом Маршаном в 1904 г. [2]. На сегодняшний день основными теориями развития атеросклероза считаются холестериновая инфильтрационная, иммунологическая, метаболическая, теория хронического воспаления.

В настоящем обзоре освещены основные аспекты развития, течения и диагностики экстра- и интракраниального атеросклероза с акцентом на их общность и различия.

Эпидемиология церебрального атеросклероза

Согласно популяционным исследованиям, в 2020 г. примерно у 28% населения (более одного миллиарда человек) в возрасте 30–79 лет определялась аномальная толщина одного из маркеров атеросклероза — комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии (1,0 мм и выше) [5]. Кроме того, примерно у 21% людей в возрасте 30–79 лет обнаружена

атеросклеротическая бляшка и у 1,5% — стеноз одной из сонных артерий [6]. При этом проатерогенные изменения всех вышеуказанных показателей чаще встречались в пожилом возрасте и превалировали у мужчин. Была подтверждена общность факторов риска их возникновения — курение, сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) [7, 8].

Интракраниальный атеросклероз (ИА) чаще встречается у азиатских пациентов, в то время как экстракраниальный атеросклероз (ЭА) — у лиц европеоидной расы [9]. Причины этого расхождения остаются малоизученными, однако в связи с суммарным большинством жителей Восточной Азии, Латинской Америки и Африки можно предположить, что ИА является наиболее распространенным поражением сосудов головного мозга по всему миру.

Говоря об атеросклерозе, очень важно рассматривать процесс во взаимосвязи с факторами риска развития и прогрессирования, которые разделяются на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска (маркерам риска) атеросклероза относят:

- возраст, который является одним из наиболее важных независимых факторов риска как ИА, так и ЭА. Несколько исследований показали, что старение связано с увеличением распространенности, тяжести, более отчетливым прогрессированием ИА по сравнению с ЭА [10, 11];
- этническая и географическая принадлежность — у пациентов, перенесших ТИА и/или ишемический инсульт (ИИ), отмечена более высокая частота встречаемости и тяжести ИА, особенно у азиатов и латиноамериканцев (далее в порядке убывания частоты следовали афроамериканцы и европейцы). В отношении экстракраниальных поражений была обнаружена обратная ассоциация [12];
- пол — частота ЭА выше у мужчин, у пациентов с ИА такой четкой гендерной предрасположенности не выявлено [13, 14]. Прогрессирование ИА у мужчин отмечалось с 40 лет, в то время как у женщин развитие ИА было несколько «отсроченным» — примерно с 60 лет. Высказано предположение, что наблюдаемые половые различия могут быть объяснены различным профилем факторов риска, обусловленным влиянием половых гормонов [15];
- наследственность — многочисленными исследованиями продемонстрирована ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism; SNP) генов, связанных с атеросклерозом, и риском развития ИА — в частности, вариантов генов адипонектина Q (ADIPOQ), RNF213, аполипротеина E (apolipoprotein E; АПОЕ), фосфодиэстеразы 4D (PDE4D), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), липопротеинлипазы (LPL), ангиоаддуцина (ADD), ангиоаддуцина конвертирующего фермента (ADD ACE), а также других генов, относящихся

к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [16].

Основные модифицируемые факторы риска следующие:

- *артериальная гипертония* — один из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития атеросклероза (в особенности, интракраниального), коррелирующий со степенью ИА в разных этнических группах [10, 13];
- *сахарный диабет* является специфическим фактором риска как для ИА, так и для ЭА, независимо от расы, в симптомных и асимптомных группах [13, 17];
- *метаболический синдром* — независимо ассоциирован с ИА по данным магнитно-резонансной ангиографии (МРА). В проспективном исследовании [10] метаболический синдром чаще ассоциировался с интракраниальным, чем с экстракраниальным атеросклерозом;
- *дислипидемия* — известный фактор риска коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда, однако ее роль при церебральном атеросклерозе менее ясна [18]. Высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), по данным некоторых исследований, был связан с ЭА, в то время как высокое соотношение аполипопротеина В к аполипопротеину I и низкий уровень аполипопротеина AI, основного белкового компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), коррелировали с ИА [19]. Как правило, у лиц азиатского и африканского происхождения уровень липидов в сыворотке крови был ниже, чем у европейцев, что может быть одним из факторов, объясняющих более низкую частоту экстракраниального и коронарного атеросклероза в обеих популяциях. Несмотря на то что популяция, методы диагностики и определения факторов риска в разных исследованиях различаются, гиперхолестеринемия в большей степени коррелирует с ЭА.

Патогенез

Образование АСБ — медленный, прогрессирующий процесс, который может начаться в детстве («липидные пятна») и проходит несколько стадий, от начальной — бессимптомной и нестенотической стадии и до поздней стадии, во время которой на поверхности бляшки образуются тромбы, которые могут способствовать развитию эмболии [20].

Самым ранним признаком атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, которая способствует проникновению ЛПНП в субэндотелиальное пространство.

Адгезия моноцитов играет ключевую роль в инициации атеросклероза. В этот процесс вовлечены сложные сигнальные пути, и среди них наиболее значимым является взаимодействие между гликопротеиновым лигандом Р-селектина 1 (P-selectin glycoprotein ligand 1; PSGL-1) и селектинами [21]. Взаимодействия, опосредованные селектином и PSGL-1, способствуют захвату как моноцитов, так и лейкоцитов эндотелием,

активируют интегрины и вызывают активацию моноцитов [22].

«Пораженные» макрофаги способствуют апоптозу гладкомышечных клеток (ГМК) в бляшках путем активации множества цитотоксических сигналов, включая Fas-L, оксид азота (nitric oxide; NO) и TNF- α [23], тем самым предрасполагая бляшку к разрыву. Синтез коллагена ГМК интимы также снижается из-за снижения уровня TGF- β , происходящего из макрофагов. Кроме того, «пораженные» макрофаги способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса (ВКМ), продуцируя матричные металлопротеиназы (ММП), особенно ММП-2 и ММП-9, которые могут вызывать деградацию белка ВКМ, истончение фиброзной капсулы и образование склонных к разрыву АСБ [24]. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса характеризуется усилением некроза клеток, тяжелым воспалением, кальцификацией, насыщением кристаллами холестерина, новообразованием сосудов и истончением фиброзной капсулы, что приводит к разрыву бляшек.

На основании этих патобиохимических процессов выделяются активные молекулы, которые впоследствии можно исследовать в качестве маркеров атеросклеротического процесса как экстра-, так и интракраниального уровня.

Патогенетические различия интра- и экстракраниального атеросклероза

Обнаружено более отсроченное — в среднем на 20 лет позже — развитие ИА по сравнению с ЭА [25]. Самый высокий пик заболеваемости ИА, по данным ряда авторов, зарегистрирован на шестом и седьмом десятилетиях жизни [26] с устойчивым прогрессированием после восьмого и девятого десятилетий [27], в то время как ЭА прогрессирует более быстрыми темпами первоначально и «замедляется» между пятыми и восьмыми десятилетиями [28].

Второй основной характеристикой, отличающей ИА от ЭА, является более стабильный фенотип бляшек в интракраниальных артериях, что может быть объяснено их ролью в регуляции цереброваскулярного сопротивления. Отличие интракраниальных артерий от экстракраниальных заключается в том, что последние (как аорта) являются артериями эластического типа, богатыми эластиновыми нитями в средней оболочке [29]. Интракраниальные артерии, напротив, это мышечные артерии с небольшим количеством эластических волокон. Процессы старения в них ассоциированы с постепенной утратой эластических волокон и мышечных элементов в среднем слое (медии) и увеличением коллагеновой ткани, замещающей медиальные мышечные волокна. Со второго по третье десятилетие часто наблюдались редупликация и расщепление толстой внутренней эластичной пластинки в сочетании с утолщением интимальной части, что было наиболее заметным с пятого по шестое десятилетие. В той же возрастной группе преобладали фиброз и гиалинизация медии и адвентиции [30].

В интракраниальных артериях обнаружен особый метаболизм сосудистой стенки: более низкое

содержание гексоамина, уроновой кислоты и серы, более низкая доля гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов в общем количестве гликозаминогликанов, а также более низкое соотношение сложного эфира к общему холестерину, в то время как процентное содержание сульфата гепарина было выше по сравнению с неизменной аортой и коронарными артериями [31], повышенная активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза марганца, супероксиддисмутаза меди и цинка, каталаза) по сравнению с экстракраниальными артериями.

Постулируется, что более выраженная антиоксидантная реакция интракраниальных артерий по сравнению с экстракраниальными является единственной зарегистрированной функциональной характеристикой, которая может способствовать более позднему началу и резкому увеличению ИА на шестом десятилетии жизни. Примечательно, что связанное с возрастом снижение активности антиоксидантных ферментов в интракраниальных артериях сопровождалось повышением концентрации и активности матриксной металлопротеиназы-9 и совпало с ускорением атерогенеза [32]. Вышеуказанные наиболее значимые факторы риска ИА (такие как гипертензия, сахарный диабет и метаболический синдром) связаны со снижением антиоксидантной способности и повышенным окислительным стрессом, что приводит к дисфункции эндотелия как важнейшему и наиболее раннему событию в атерогенезе [33].

Диагностика

Одно из первых описаний ИА с помощью ангиографических исследований датируется 1958 г. [4]. Основными методами диагностики ИА и на сегодняшний день остаются инструментальные методы ангионейровизуализации (МРА) [34], компьютерно-томографическая ангиография (КТА) и транскраниальная доплерография (ТКД) [35], по результатам которых его распространенность варьирует от 3,5 до 12,9% среди бессимптомных пациентов. Однако изучение аутопсийного материала показывает, что истинная распространенность этой патологии может быть недооценена. Так, во французском исследовании среди 259 пациентов, перенесших инфаркт головного мозга с фатальным исходом, частота выявления интракраниальных бляшек составила 62,2% [36].

Методы, используемые в настоящее время в клинической практике для оценки атеросклероза, заключаются в измерении степени стеноза, выраженной в процентах от общего просвета сосуда. Однако кажущийся нормальным просвет артерии у пациентов с интракраниальным атеросклерозом не обязательно указывает на здоровый сегмент, поскольку просвет может оставаться нормальным в течение длительного периода времени из-за ремоделирования сосудов [37]. Внешнее ремоделирование и прогрессирование бляшки связаны с нестабильной морфологией, что приводит к ее разрыву — это было продемонстрировано с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высоким разрешением для эмболического

подтипа инфаркта мозга, обусловленного ИА [38]. Следовательно, простое измерение просвета сосуда как показателя ИА может недооценивать риск тромбоза эмболических осложнений у этих пациентов [39].

Следует подчеркнуть, что для ЭА основу ангионейровизуализации составляет ультразвуковое исследование и КТА, в то время как для ИА — это КТА и МРА. Использование передовых методов МРА и КТА улучшило оценку интракраниальной сосудистой сети, степени стеноза сосудов по сравнению церебральной субтракционной ангиографией (ЦСА). Однако до сих пор не достигнуто консенсуса относительно оптимальной стратегии неинвазивной визуализации для скрининга и оценки ИА.

Важным также представляется отметить потенциальное сосуществование таких двух состояний, как ИА и церебральная микроангиопатия (ЦМА). Последняя, по сути, является нейровизуализационным феноменом, возникающим при различных патологиях, однако показано, что тип ЦМА не взаимосвязан с выраженностью ИА, как не коррелируют с ним и маркеры тяжести ЦМА [40]. Несмотря на общность факторов риска, авторы исследования заключают, что ЦМА и ИА представляют, вероятнее всего, две отдельные диагностические единицы.

Оценка церебрального кровотока при подозрении на васкулит крупных и средних сосудов проводится методами МРА и КТА. При подозрении на васкулит преимуществом МРА является возможность дополнительного исследования в режиме на оценку сосудистой стенки, преимуществом КТА — большая точность оценки степени стеноза и состояния кровотока по другим артериям, наличия сети коллатералей. При подозрении на васкулит мелких сосудов изменения при МРА и КТА, как правило, отсутствуют. Необходимым в этих случаях является проведение церебральной ЦСА, которая обладает большей чувствительностью в отношении поражения мелких сосудов [41]. При ЦСА могут выявляться стенозы, окклюзии, аневризмы сосудов. Ангиографические паттерны, наблюдаемые при васкулитах, не являются строго специфичными и могут наблюдаться при других состояниях, таких как внутрисосудистая лимфома и интракраниальный атеросклероз.

При васкулитах на МРТ наблюдается гладкое, концентрическое и длинносегментарное утолщение сосудистой стенки с накоплением ею контрастного вещества и периваскулярным отеком [42]. В отличие от васкулита, атеросклеротическая бляшка имеет более эксцентрическое, нерегулярное и локальное утолщение сосудистой стенки без периваскулярного отека и характеризуется лишь незначительным накоплением контрастного препарата в зависимости от ее состава и активности [43]. Однако все равно остаются трудности в дифференциальной диагностике таких состояний, как васкулит и интракраниальный атеросклероз.

Ранее изучалась комбинация КТА и МРА для выявления интракраниального стеноза и окклюзии по сравнению с ЦСА. Несмотря на то что одна только МРА имела чувствительность 92% и специфичность

Таблица 1

Основные группы биомаркеров, их функции и специфичность для диагностики атеросклероза

Биомаркеры		Функция	Специфичность Биомаркера
ЛИПИДНЫЕ:	ЛПНП	Провоспаление в эндотелии	ЭА
	Окс-ЛПНП	Продуцирование медиаторов воспаления	ЭА
	ЛПВП	Обратный транспорт холестерина	ЭА
	Lp-PLA2	Провоспаление в эндотелии	ЭА
	Lp(a)	Дестабилизация АСБ	ЭА
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ	СРБ	Ответ на воспалительную реакцию	ЭА/ИА
	ПТК-3	Дестабилизация АСБ	ЭА
	САА	Дестабилизация АСБ	ЭА
	IL-6	Развитие АСБ	ЭА/ИА
	IL-1 β	Медиатор активности АСБ	ЭА
	TNF- α	Дестабилизация АСБ	ЭА
	ppAPY	Нестабильность АСБ	ЭА
ДРУГИЕ	Селектины (P, E и L)	Закрепление лейкоцитов на СС	Недостаточно данных
	VCAM-1	Адгезия воспалительных клеток на СС	Недостаточно данных
	ICAM-1		Недостаточно данных
	EMP	Передача межклеточных сигналов	Недостаточно данных
	ММП	Дестабилизация АСБ	ЭА/ИА
	Адипокин	Стабилизация АСБ	ЭА/ИА
микро-РНК	микро-РНК (miR-155, miR-27a/b, miR-342-5p, miR-21, miR-124 и miR-33a, miR-126).	ЭА/ИА	

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ПТК-3 — пентраксин-3; САА — сывороточный амилоид А; ppAPY — растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы; ЭА — экстракраниальный атеросклероз; EMP — эндотелиальные микрочастицы.

Table 1

Main groups of biomarkers, their functions and specificity for the diagnosis of atherosclerosis

Biomarkers		Function	Biomarker Specificity
LIPID	LDL	Pro-inflammation in the endothelium	EA
	Ox-LDL	Produces inflammatory mediators	EA
	HDL	Reverse cholesterol transport	EA
	Lp-PLA2	Pro-inflammation in the endothelium	EA
	Lp (a)	Destabilization of ASP	EA
INFLAMMATORY	CRP	Reaction to the inflammatory response	EA/IA
	PTX3	Destabilization of ASP	EA
	SAA	Destabilization of ASP	EA
	IL-6	Progression of ASP	EA/IA
	IL-1 β	Activity mediator of ASP	EA
	TNF- α	Destabilization of ASP	EA
	suPAR	Instability of ASP	EA
OTHER	Selectins (P, E and L)	Binding of leukocytes to the vascular wall	Not enough data
	VCAM-1, ICAM-1	Adhesion of inflammatory cells to the vascular wall	Not enough data
	EMP	Transmission of intercellular signals	Not enough data
	MMP	Destabilization of ASP	EA/IA
	Adipokines	Stabilization of ASP	EA/IA
	micro-RNA	miR-155, miR-27a/b, miR-342-5p, miR-21, miR-124 и miR-33a, miR-126.	EA/IA

Note: CRP — C-reactive protein; PTX3 — pentraxin 3; EA — extracranial atherosclerosis; IA — intracranial atherosclerosis. ASP — atherosclerotic plaque.

91% для выявления стеноза $\geq 50\%$, добавление КТА увеличивало эти значения до 100% и 99% соответственно, и в результате была получена прогностическая ценность 93% [44]. Эти многообещающие результаты для идентификации ИА у пациентов с ИИ указывают на то, что комбинация различных методов может заменить ЦСА при визуализации ИА. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить совместное использование КТА и МРА в клинической практике.

На данный момент исследования не указывают на то, что МРА может заменить «золотой стандарт»

ЦСА в отношении степени стеноза сосудов внутричерепной сосудистой сети.

Новые методы, использующие визуализацию с высоким разрешением с помощью методов КТ или МРТ, в настоящее время являются предметом обширных исследований и нуждаются в дальнейшей валидации. В последние годы возлагаются большие надежды на МРТ сосудистой стенки с высоким разрешением (vessel wall magnetic resonance; VW-MR), являющимся наиболее многообещающим методом для получения подробной оценки визуализации ИА.

VW-MR позволяет визуализировать как стенку сосуда, так и просвет интракраниальных артерий одновременно и может применяться для оценки морфологических характеристик различных васкулопатий, что необходимо для определения причин стеноза, идентификации механизма инсульта, стратификации риска пациентов и направления эндовазальной терапии.

Стоит также отметить, что дальнейшая характеристика прогностических рентгенологических характеристик, а также дифференциация гемодинамических, эмболических и окклюзирующих паттернов могут сыграть важную роль в отборе пациентов и результатах текущих и будущих клинических испытаний. Новые исследования также необходимы для оценки оптимальной терапии у пациентов с симптоматическим ЭА/ИА и рецидивирующими инсультами в условиях неудачной агрессивной медикаментозной терапии. Доступные в настоящее время методы визуализации следует оценивать по конкретным преимуществам каждого метода, а не сосредотачиваться исключительно на тяжести стеноза.

Биомаркеры атеросклероза, определяемые в крови

В процессе прогрессирования атеросклероза бляшки постоянно взаимодействуют с циркулирующей кровью, вследствие чего определенные молекулы могут диффундировать в сыворотку крови. В связи с этим исследование крови может предоставлять важную информацию о биомаркерах, которые можно использовать как предикторы развития сосудистых осложнений и для разработки таргетной терапии. Ранее было опубликовано несколько крупных обзоров сывороточных биомаркеров и их связи с атеросклерозом брахиоцефальных артерий для разработки более адекватной тактики ведения пациентов с бессимптомным атеросклерозом [45, 46].

Все биомаркеры атеросклероза сонных артерий можно разделить на несколько больших групп (табл. 1).

Липидные биомаркеры достаточно хорошо изучены, и на их выявлении основаны клинические рекомендации по лечению атеросклероза. Липидные биомаркеры (ЛПНП, окс-ЛПНП, ЛПВП, Lp-PLA2, Lp(a)) вместе с воспалительными факторами являются основной причиной возникновения, развития и дестабилизации атеромы, хотя их роль и специфическая функция остаются не до конца изученными.

Биомаркеры воспаления (С-реактивный белок, пентраксин-3, сывороточный амилоид А, интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы) в настоящее время являются одной из интенсивно изучаемых проблем атерогенеза. Например, исследование толл-подобных рецепторов (toll-like receptor; TLR), важных для активации системы врожденного иммунитета, показало, что увеличение активности TLR4 после ишемического инсульта связано с худшим клиническим исходом [47, 48].

Менее изученными являются биомаркеры эндотелия, клеточной адгезии и протеолиза, к которым относятся селектины (P, E и L), VCAM-1, ICAM-1, эндотелиальные микрочастицы, металлопротеиназы (1, 7, 9) и метаболические и эпигенетические биомаркеры: адипокин, остеопротегерин, гомоцистеин, общий билирубин и микро-РНК (miR-155, miR-27a/b, miR-342-5p, miR-21, miR-124 и miR-33, miR-126).

Помимо диагностики и прогноза, биомаркеры крови помогают лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе ишемического инсульта, и позволяют определять предполагаемые цели для новых терапевтических вмешательств

Разработка возможных терапевтических стратегий

Воздействие на исходные специфические факторы, запускающие атеросклеротический процесс и предполагаемую воспалительную реакцию, является перспективным терапевтическим направлением.

В некоторых предварительных исследованиях действие воспалительных цитокинов блокируется с помощью различных подходов — использования растворимых рецепторов, ингибирования их синтеза, использования противовоспалительных молекул или использования моноклональных антител против специфических медиаторов воспаления. Исследование CANTOS, которое было сосредоточено на эффекте блокирования IL-1 β моноклональным антителом канакинумабом, продемонстрировало положительный эффект у пациентов с инфарктом миокарда, независимо от его гиполипидемического эффекта [49]. Работы по блокированию TNF- α продемонстрировали нейропротективный результат на животных моделях и на людях [50]. A disintegrin and metalloproteinase domain 17 (ADAM17), ингибитор ММП, также рассматривается в качестве потенциального средства для лечения инсульта, поскольку он снижает выработку TNF- α [51].

В последнее время появились новые таргетные препараты, ингибирующие пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PCSK9) — эволокумаб [52] и алирокумаб [53] — могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для снижения уровня ЛПНП. Недавнее исследование показало, что прием PCSK9 в сочетании со статинами эффективно снижает уровни ЛПНП и уменьшает постоперационные осложнения стентирования сонной артерии, вероятно, за счет стабилизации бляшки сонной артерии [54]. Другой агент, модулирующий уровень холестерина, ингибитор белка-переносчика сложного эфира холестерина (cholesteryl ester transfer protein; CETP), такого как анацетрапид, снижает риск ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, принимающих статины [55], за счет повышения уровня ЛПВП и снижения уровня ЛПНП [56]. В конце февраля 2020 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

Таблица 2

Патогенетические аспекты экстра- и интракраниального атеросклероза

Характеристика	Экстракраниальный атеросклероз	Интракраниальный атеросклероз
Раса	Европеоидная	Монголоидная
Возраст	40–50 лет	После 60 лет
Распространенность	От 17,5% до 65%*	От 3,5% до 12,9%*
Риск ТИА/ИИ	До 37–49% у европеоидной расы, 15–20% у монголоидной расы	До 5–10% у европеоидной расы, 25–35% у монголоидной расы
Поражение артерий	Бифуркация ОСА, ВСА	СМА/ПМА
АГ	++	+++
СД	+++	+++
Метаболический синдром	+++	+++
Дислипидемия	+++	+
Ключевые патогенетические факторы/ факторы риска развития	Дислипидемия + СД	АГ + СД
Биомаркеры	Окс-ЛПНП, IL-6, IL-1b, TNF-a	IL-6, ММР-9, miR-155, miR-223
Диагностика	УЗИ, КУУЗИ, КТА, МРА, VW-MR	КТА, МРА, VW-MR
Лечение	Антитромботическая, антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая терапия, а также хирургические методы лечения	

Примечание: + — слабая выраженность влияния фактора на заболевание; ++ — средняя выраженность влияния фактора на заболевание; +++ — сильная выраженность влияния фактора на заболевание; * — у бессимптомных пациентов.

Table 2

Pathogenetic aspects of extra- and intracranial atherosclerosis

Characteristic	Extracranial atherosclerosis	Intracranial atherosclerosis
Race	Caucasian	Mongoloid
Age	40–50 years	> 60 years
Prevalence	17.5–65%*	3.5–12.9%*
TIA/ischemic stroke risk	37–49% (Caucasian), 15–20% (Mongoloid)	5–10% (Caucasian), 25–35% (Mongoloid)
Arterial damage	Bifurcation CCA, ICA	MCA/ACA
Arterial hypertension	++	+++
Diabetes	+++	+++
Metabolic syndrome	+++	+++
Dyslipidemia	+++	+
Key pathogenetic factors/risk factors of development	Dyslipidemia + diabetes	Arterial hypertension + diabetes
Biomarkers	ox-LDL, IL-6, IL-1b, TNF- α	IL-6, MMP-9, miR-155, miR-223
Diagnostics	US, KUS, CTA, MRA, VW-MR	CTA, MRA, VW-MR
Treatment	Antithrombotic, antihypertensive, hypolipidemic, hypoglycemic therapy, as well as surgical methods of treatment	

Note: + — weak influence on the disease; ++ — average influence on the disease; +++ — strong influence on the disease; * — in asymptomatic patients.

США) одобрило два новых препарата (Nexletol и Nexlizet), которые работают иначе, чем статины. Активным веществом данных препаратов является бемпедоевая кислота — ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы. Было отмечено, что бемпедоевая кислота снижает уровень ЛПНП на 17,4% по сравнению с плацебо. Кроме того, уровень апо-липопротеина В был снижен на 13% по сравнению с плацебо, в то время как значительных изменений в уровнях триглицеридов выявлено не было [57]. Следует отметить, что в обоих вышеупомянутых исследованиях снижение ЛПНП сохранялось в течение 52 нед.

Заключение

Различная локализация церебрального атеросклероза — интра- или экстракраниальная — характеризуется не только схожестью, но и различиями своей структуры, возможностей диагностики и распространенности. В представленной табл. 2 приведены

основные сходства и различия ИА и ЭА, с помощью которых можно сформировать портрет пациента с ИА: наиболее вероятно, монголоидной расы, старшего трудоспособного возраста, с выраженной артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Помимо этого, если в анамнезе присутствовали инфаркты в зонах смежного кровоснабжения и/или лакунарные инфаркты, стоит рассмотреть проведение скрининг-исследования для выявления ИА.

Продолжающиеся исследования основных механизмов прогрессирования, профилактики и лечения клинических проявлений церебрального атеросклероза позволяют предположить в ближайшее время возможные открытия новых звеньев патогенеза за счет исследуемых маркеров, новых возможностей альтернативной диагностики и таргетной терапии атеросклероза и помогут значимо изменить структуру «одного из основных вызовов XXI века».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boursin P., Paternotte S., Dercy B., Sabben C., Maier B. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins*. 2018;63(828):24–27. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.soins.2018.06.008>
2. Marchand F. Ueber Atherosclerosis. *Verhandlungen der Kongresse fuer Innere Medizin*. 21 Kongresse, 1904.
3. Tatelman M. The angiographic evaluation of cerebral atherosclerosis. *Radiology*. 1958;70(6):801–10. <https://doi.org/10.1148/70.6.801>
4. Bezsonov E.E., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Immunopathology of Atherosclerosis and Related Diseases: Focus on Molecular Biology. *Internal Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4080. <https://doi.org/10.3390/ijms22084080>
5. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(4):165260. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.01>
6. Hayman L.L. Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Childhood. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(9):86. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01332-y>
7. Song P., Fang Z., Wang H., Cai Y., Rahimi K., Zhu Y. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modeling study. *Lancet Global Health*. 2020;8(5):e721–e729. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)
8. Сергеева А.Н., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Интракраниальный атеросклероз: диагностика, клинические проявления, терапия. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;6(52):44–50. [Sergeeva A.N., Sergeev D.V., Piradov M.A. Intracranial atherosclerosis: diagnostics, clinical manifestations, therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;6(52):44–50. (In Russ.)]
9. Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F., Duyckaerts C., Hauw J.-J., Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1142–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496513>
10. Kim J.S., Nah H.-W., Park S.M., Kim S.-K., Cho K.H., Lee J. et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012;43(12):3313–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658500>
11. Moosy J. Pathology of cerebral atherosclerosis. Influence of age, race, and gender. *Stroke*. 1993;24(12 Suppl):I22–3;I31–2.
12. Bae H.-J., Lee J., Park J.-M., Kwon O., Koo J.-S., Kim B.-K., Pandey D.K. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(4):355–60. <https://doi.org/10.1159/000106982>
13. López-Cancio E., Dorado L., Millán M., Reverté S., Suñol A., Massuet A. et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):221–5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.020>
14. Kim J.S., Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? *Journal of Stroke*. 2014;16(3):105–13. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.3.105>
15. Liu M., Gutierrez J. Genetic Risk Factors of Intracranial Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2020;22(4):13. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0831-5>
16. Bos D., van der Rijk M.J., Geeraedts T.E., Hofman A., Krestin G.P., Witteman J.C. et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke*. 2012;43(7):1878–84. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.648667>
17. Sato S., Uehara T., Hayakawa M., Nagatsuka K., Minematsu K., Toyoda K. Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;332(1-2):116–20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.031>
18. Park J.-H., Hong K.-S., Lee E.-J., Lee J., Kim D.-E. High levels of apolipoprotein B/AI ratio are associated with intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011;42(11):3040–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.620104>
19. Puig N., Jiménez-Xarrié E., Camps-Renom P., Benitez S. Search for Reliable Circulating Biomarkers to Predict Carotid Plaque Vulnerability. *Internal Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8236. <https://doi.org/10.3390/ijms21218236>
20. Murphy A.J., Akhtari M., Tolani S., Pagler T., Bijl N., Kuo C.-L. et al. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytosis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(10):4138–49. <https://doi.org/10.1172/JCI57559>
21. Ma Y.-Q., Plow E.F., Geng J.-G. P-selectin binding to P-selectin glycoprotein ligand-1 induces an intermediate state of alphaMbeta2 activation and acts cooperatively with extracellular stimuli to support maximal adhesion of human neutrophils. *Blood*. 2004;104(8):2549–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1108>
22. Veerman K.M., Carlow D.A., Shanina I., Priatel J.J., Horwitz M.S., Ziltener H.J. PSGL-1 regulates the migration and proliferation of CD8(+) T cells under homeostatic conditions. *The Journal of Immunology*. 2012;188(4):1638–46. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103026>
23. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis. *Cardiology in Review*. 2013;21(6):270–88. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31828c5ced>
24. Pourcet B., Staels B. Alternative macrophages in atherosclerosis: not always protective! *The Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(3):910–912. <https://doi.org/10.1172/JCI120123>
25. Resch J.A., Baker A.B. Etiologic mechanisms in cerebral atherosclerosis. Preliminary study of 3,839 cases. *JAMA Neurology*. 1964;10:617–28. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460180083008>
26. Leung S.Y., Ng T.H., Yuen S.T., Lauder I.J., Ho F.C. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese. Severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke*. 1993;24(6):779–86. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.6.779>
27. Mathur K.S., Kashyap S.K., Mathur S.C. Distribution and severity of atherosclerosis of aorta, coronary and cerebral arteries in persons dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe in North India. A study of 900 autopsies. *J. Assoc. Physicians India*. 1968;16(2):113–22.
28. Velican C. Studies on the age-related changes occurring in human cerebral arteries. *Atherosclerosis*. 1970;11(3):509–29. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(70\)90029-8](https://doi.org/10.1016/0021-9150(70)90029-8)
29. Zugibe F.T., Brown K.D. Histochemical studies in atherogenesis. Human cerebral arteries. *Circulation Research*. 1961;9:897–905. <https://doi.org/10.1161/01.res.9.4.897>
30. Nakamura M., Imaizumi K., Shigemi U., Nakashima Y., Kikuchi Y. Cerebral atherosclerosis in Japanese. Part 5: relationship between cholesterol deposition and glycosaminoglycans. *Stroke*. 1976;7(6):594–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.7.6.594>
31. D'Armiento F.P., Bianchi A., de Nigris F., Capuzzi D.M., D'Armiento M.R., Crimi G. et al. Age-related effects on atherogenesis and scavenger enzymes of intracranial and extracranial arteries in men without classic risk factors for atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32(11):2472–9. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098520>
32. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation Research*. 2000;87(10):840–4. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>
33. Uehara T., Tabuchi M., Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. *European Journal of Neurology*. 2005;12(3):218–22. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00959.x>
34. Wong K.S., Ng P.W., Tang A., Liu R., Yeung V., Tomlinson B. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in

- high-risk patients. *Neurology*. 2007;68(23):2035–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000264427.09191.89>
35. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*. 1987;316(22):1371–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162204>
36. Van den Wijngaard I.R., Holswilder G., van Walderveen M.A., Algra A., Wermer M.J., Zaidat O.O., Boiten J. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions. *Brain and Behavior*. 2016;6(11):e00536. <https://doi.org/10.1002/brb3.536>
37. Ma N., Jiang W.J., Lou X., Ma L., Du B., Cai J.F., Zhao T.Q. Arterial remodeling of advanced basilar atherosclerosis: a 3-tesla MRI study. *Neurology*. 2010;75(3):253–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e714>
38. Kasner S.E., Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S. et al. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113(4):555–63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229>
39. Mori T., Fukuoka M., Kazita K., Mori K. Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 1998;19(8):1525–33.
40. Schmidley J. 10 questions on central nervous system vasculitis. *Neurologist*. 2008;14(2):138–9. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815bdc2b>
41. Saam T., Habs M., Pollatos O., Cyran C., Pfefferkorn T., Dichgans M. et al. High-resolution black-blood contrast-enhanced T1 weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *The British Journal of Radiology*. 2010;83(993):e182–4. <https://doi.org/10.1259/bjr/74101656>
42. Qureshi A.I., Caplan L.R. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014;383(9921):984–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61088-0)
43. Cloft H.J., Lynn M.J., Feldmann E., Chimowitz M. Risk of cerebral angiography in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Cerebrovascular Diseases*. 2011;31(6):588–91. <https://doi.org/10.1159/000324951>
44. Танащян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):20–25. [Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Gnedovskaya E.V. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. *Annaly klinicheskoy I eksperimental'noy neurologii*. 2015;9(3):20–25. (In Russ.)].
45. Barr T.L., Conley Y., Ding J., Dillman A., Warach S., Singleton A., Matarin M. Genomic biomarkers and cellular pathways of ischemic stroke by RNA gene expression profiling. *Neurology*. 2010;75(11):1009–14. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f2b37f>
46. Urra X., Cervera A., Obach V., Climent N., Planas A.M., Chamorro A. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke*. 2009;40(4):1262–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532085>
47. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
48. Liberale L., Diaz-Cañestro C., Bonetti N.R., Paneni F., Akhmedov A., Beer J.H. et al. Post-ischaemic administration of the murine Canakinumab-surrogate antibody improves outcome in experimental stroke. *European Heart Journal*. 2018;39(38):3511–3517. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy286>
49. Smith C.J., Hulme S., Vail A., Heal C., Parry-Jones A.R., Scarth S. et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018;49(5):1210–1216. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020750>
50. Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J., Etgen T., Conrad B. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation*. 2002;106(19):2428–33. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000036748.26775.8d>
51. Hadjiphilippou S., Ray K.K. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2017;47(2):153–155. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2017.212>. PMID: 28675189
52. Shingai Y., Kimura N., Doijiri R., Takahashi K., Yokosawa M., Kanoke A. et al. Effect of Preoperative Administration of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor on Carotid Artery Stenting. *World Neurosurgery*. 2020;135:e36–e42. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.095>
53. Bowman L., Hopewell J.C., Chen F., Wallendszus K., Stevens W., Collins R., HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1217–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706444>
54. Thompson A., Di Angelantonio E., Sarwar N., Erqou S., Saleheen D., Dullaart R.P. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA*. 2008;299(23):2777–88. <https://doi.org/10.1001/jama.299.23.2777>
55. Burke A.C., Telford D.E., Huff M.W. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2019;30(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000565>
56. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., Gaudet D., Bloedon L.T., Sterling L.R. et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Association*. 2019;8(7):e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
57. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., Baum S.J., Hanselman J.C., Bloedon L.T. et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780–1788. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>