

УДК 616.13-004.6:616-036.22

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.4>

## ПОШИРЕНІСТЬ ОБЛІТЕРУВАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ

**Марущак Марія Іванівна,**доктор медичних наук, професор,  
декан факультету іноземних студентів,  
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0001-6754-0026**Охмак Андрій Васильович,**аспірант кафедри функціональної та лабораторної діагностики,  
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0009-0009-5727-5703**Каськів Мар'яна Володимирівна,**кандидат біологічних наук,  
доцент кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-6914-0867**Коробко Лариса Ростиславівна,**кандидат медичних наук, доцент,  
декан медико-фармацевтичного факультету  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0003-4104-3253**Мялюк Оксана Петрівна,**кандидат біологічних наук,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-5090-6607

Захворюваність на облітерувальний атеросклероз судин нижніх кінцівок (далі – ОАСНК) оцінюється в 3–10 %. Ця частота зростає з віком, і в людей старше 70 років становить 15–20 %. Приблизно 40 % пацієнтів на ранніх стадіях ОАСНК є безсимптомними, за наявності КПП (кісточно-плечовий індекс) < 0,90 або припинення пульсу. Безсимптомні пацієнти становлять критичну групу, оскільки ця клінічна стадія пов'язана з найкращим прогнозом, якщо діагноз поставлено правильно. Якщо терапію розпочати в безсимптомних пацієнтів з ОАСНК, це може запобігти розвитку наступних стадій захворювання. Модифіковані фактори ризику, які сприяють розвитку ОАСНК, містять куріння, цукровий діабет, гіпертензію, дисліпідемію, підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові й гіпотиреоз. Ожиріння позитивно корелює з високим КПП, а поширеність ОАСНК у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу становить 23,5 %. Знижена швидкість клубочкової фільтрації і мікроальбумінурія також пов'язані з ОАСНК.

ОАСНК пов'язаний з низкою захворювань, і найчастіше ця взаємодія проявляється в жінок. Серед них – гіпотиреоз, остеопороз і використання оральних контрацептивів, що призводить до збільшення частоти патології. Жінки в постменопаузі з остеопорозом мають вищий ризик ОАСНК, ніж жінки в постменопаузі з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини. Пацієнти з хронічною хворобою нирок мають більшу ймовірність розвитку ОАСНК, оскільки вони мають додаткові фактори ризику, як-от гіпоальбумінемія, альбумінурія та кальціноз артерій. Ризик ОАСНК зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Альбумінурія пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, яка є фактором ризику системного атеросклерозу, включно з ОАСНК, і з медіальною артеріальною кальцифікацією, яка збільшує жорсткість артеріальних стінок і призводить до підвищення значення КПП, тобто значення «помилкової норми». Гіперпаратиреоз і дефіцит вітаміну D є іншими факторами, які збільшують жорсткість артерій, що призводить до «помилково нормальних» значень КПП в осіб із хронічно хворобою нирок. Пацієнти з уремією, які перебувають на діалізі, мають хронічне запалення, гіпоальбумінемію та підвищений ризик ОАСНК.

Загалом ОАСНК є поширеним захворюванням, відсоток якого зростає серед людей похилого віку та чоловічої статі. У жінок ця патологія проявляється більш вираженими функціональними розладами.

**Ключові слова:** облітерувальний атеросклероз судин нижніх кінцівок, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія, хронічна хвороба нирок, кістково-плечовий індекс.

**Marushchak Mariya, Okhmak Andrii, Kaskiv Mariana, Korobko Larysa, Mialiuk Oksana.**  
**Prevalence of obliterating atherosclerosis of the lower extremities and factors affecting it**

The incidence of obliterating atherosclerosis of the lower extremities is estimated at 3–10 %. This frequency increases with age and is 15–20 % in people over 70. Approximately 40 % of patients in the early stages of obliterating atherosclerosis of the lower extremities are asymptomatic, with an ABI (ankle-brachial index) < 0.90 or cessation of a pulse. Asymptomatic patients are critical because this clinical stage is associated with the best prognosis if the diagnosis is made correctly. If therapy is started in asymptomatic patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities, it can prevent the development of later stages of the disease. Modifiable risk factors that contribute to the development of obliterating atherosclerosis of the lower extremities include smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia, elevated plasma homocysteine, and hypothyroidism. Obesity is positively correlated with high ABI, and the prevalence of obliterating atherosclerosis of the lower extremities in patients with type 2 diabetes is 23.5 %. Decreased glomerular filtration rate and microalbuminuria are also associated with obliterating atherosclerosis of the lower extremities.

Obliterating atherosclerosis of the lower extremities is interconnected with several diseases; this interaction is often manifested in women. Among them are hypothyroidism, osteoporosis, and the use of oral contraceptives, which lead to an increase in the frequency of pathology. Postmenopausal women with osteoporosis have a higher risk of obliterating atherosclerosis of the lower extremities than postmenopausal women with normal bone mineral density. Patients with chronic kidney disease are more likely to develop obliterating atherosclerosis of the lower extremities because they have additional risk factors such as hypoalbuminemia, albuminuria, and arterial calcification. The risk of obliterating atherosclerosis of the lower extremities increases with a decrease in glomerular filtration rate. Albuminuria is associated with endothelial dysfunction, which is a risk factor for systemic atherosclerosis, including obliterating atherosclerosis of the lower extremities, and with medial arterial calcification, which increases the stiffness of the arterial walls and leads to an increase in the ABI value, that is, the "false normal" value. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency are other factors that increase arterial stiffness, leading to "false normal" ABI values in individuals with chronic kidney disease. Uremic patients on dialysis have chronic inflammation, hypoalbuminemia, and an increased risk of obliterating atherosclerosis of the lower extremities.

In general, obliterating atherosclerosis of the lower extremities is a common disease, the percentage of which increases among the elderly and men. In women, this pathology is manifested by more pronounced functional disorders.

**Key words:** obliterating atherosclerosis of the lower extremities, dyslipidemia, obesity, diabetes, hypertension, chronic kidney disease, ABI.

**Вступ.** Нині значна кількість адміністративно-управлінських, наукових, практичних та технічних ресурсів спрямована на зниження смертності від серцево-судинних захворювань, незважаючи на досягнуті успіхи, вона продовжує залишатися однією з найвищих у світі [1].

Атеросклероз є одним із найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, що призводить до звуження та деформації просвіту судин, згодом – до облітерації артерій, за якою слідує хронічна недостатність кровопостачання органу, що отримує харчування через уражену артерію. Частота поширення облітерувальних захворювань артерій нижніх кінцівок у загальній популяції досягає 2–3 %, а у віковій групі 55–70 років вона зростає до 17 % [2; 3]. Американська кардіологічна асоціація пропонує таку поширеність за віковими групами: 2–4 % людей віком 50 років, 4–7 % людей віком 60 років, 10–20 % людей віком 70–80 років. Частота ампутації кінцівки в пацієнтів останньої вікової групи може становити до 28 % [4]. Атеросклероз, як правило, частіше виникає в чоловіків, тут спостерігається

лінійна залежність між віком та захворюваністю на атеросклероз [5]. Останнім часом також відзначається омолодження облітерувального атеросклерозу судин нижніх кінцівок. До основних компонентів ризику виникнення захворювання слід зарахувати: наявність артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемію, підвищену схильність до стресу, наявність шкідливих звичок (куріння, незбалансоване харчування), надлишкову масу тіла, гіподинамію, старший вік [6]. Однак це лише незначна кількість факторів, які можуть спричинити виникнення й поширення облітерувального атеросклерозу судин нижніх кінцівок (ОАСНК).

**Мета дослідження** – більш детально вивчити поширеність облітерувального атеросклерозу судин нижніх кінцівок і схарактеризувати фактори, які на нього впливають, для кращого розуміння патогенезу та ефективнішої фармакотерапії цієї патології.

**Матеріали та методи.** У дослідженні ми використали класичний метод огляду літератури. Він ґрунтувався на визначенні наукових джерел, які належать до обраної тематики. Щоб відповісти на

запитання, де поширюється і які є фактори ризику виникнення облітерувального атеросклерозу судин нижніх кінцівок, ми дослідили такі бази даних: Medline, IBESCS, SciELO, BDEnf, Cochrane Library та ін.

**Результати.** Захворюваність на ОАСНК оцінюється в 3–10 %. Ця частота зростає з віком і в людей старше 70 років становить 15–20 %. У країнах Європи та Америки розповсюдженість ОАСНК становить 2,1–20,7 %, тоді як у корінних народів Азії ця патологія трапляється дуже рідко. Наприклад, у Польщі щороку реєструють приблизно 40 000 нових випадків. У великих містах та мегаполісах частота ОАСНК вища, ніж у сільській місцевості [7]. Пацієнти із цим захворюванням часто страждають на супутні патології, як-от: артеріальна гіпертензія (40 %), ішемічна хвороба серця (понад 25 %) і цереброваскулярні захворювання (10–15 %). Інфаркт міокарда або інсульт трапляється у 20–25 % пацієнтів протягом 5 років спостереження. Летальність у цій групі у 2–3 рази вища, ніж у пацієнтів без симптомів ішемії кінцівок [8].

Приблизно 40 % пацієнтів на ранніх стадіях ОАСНК є безсимптомними, що визначається як відсутність симптомів хвороби в ногах за наявності КПП (кістчково-плечовий індекс)  $< 0,90$  або припинення пульсу [9]. Безсимптомними можуть бути пацієнти з периферичною нейропатією, хворі на цукровий діабет або ті, хто не може ходити достатньо, щоб відчувати біль (серцева недостатність, остеоартрит, інші захворювання м'язової або кістково-суглобової системи). Ризик смертності однаковий як у безсимптомних, так і в симптоматичних пацієнтів. Безсимптомні пацієнти становлять критичну групу, оскільки ця клінічна стадія пов'язана з найкращим прогнозом, якщо діагноз поставлено правильно. Якщо терапію розпочати в безсимптомних пацієнтів з ОАСНК, це може запобігти розвитку наступних стадій захворювання. У безсимптомних пацієнтів увага повинна бути зосереджена на контролі факторів ризику. Модифіковані фактори ризику, які сприяють розвитку ОАСНК, передбачають куріння [10], цукровий діабет [11], гіпертензію [11], дисліпідемію [12], підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові [13] і гіпотиреоз [14]. Ожиріння позитивно корелює з високим КПП [15], а поширеність ОАСНК у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу становить 23,5 %. У проспективному когортному дослідженні рівень глюкози в крові, наявність в анамнезі КПП й частота периферичної нейропатії та гіпертензії були зна-

чно вищими серед пацієнтів з діабетом, що вказує на те, що рівень цукру в крові та артеріальний тиск тісно корелюють із розвитком ОАСНК. Ці статуси також пояснюють більш серйозні атеросклеротичні ураження, що спостерігаються серед пацієнтів з діабетом, як порівняти з пацієнтами без діабету [16]. Знижена швидкість клубочкової фільтрації [17] і мікроальбумінурія [18] також пов'язані з ОАСНК.

Незважаючи на високу поширеність, ОАСНК часто залишається нерозпізнаним і недодіагностованим. У дослідженні Лісовської та співав. спостерігався низький відсоток пацієнтів з КПП нижче норми – 8,5 % [19]. Це значення подібне до літературних даних, які показали, що поширеність ОАСНК серед населення такого ж віку в країнах з високим рівнем доходу становить у середньому 7,8 %, а в країнах з низьким і середнім доходом – 6,4 % [20]. З іншого боку, серед палестинського населення ОАСНК виявлено у 13,7 % респондентів [21]. Зараз найбільшою проблемою є ідентифікація осіб із безсимптомним ОАСНК – у досліджуваній популяції Лісовської та співав. [19] більш ніж половина пацієнтів з КПП  $\leq 0,9$  були безсимптомними, що узгоджується з попередніми спостереженнями [22]. Учені помітили, що в багатофакторному аналізі після врахування класичних факторів ризику виявилось, що лише кульгавість була незалежно пов'язана з КПП  $\leq 0,9$ . Так, Лісовська та співав. не знайшли додаткові параметри для полегшення діагностики ОАСНК у безсимптомних пацієнтів. Крім того, виявилось, що діабет був найважливішим фактором ризику, пов'язаним з виникненням ОАСНК, тоді як зв'язку гіпертензії або гіперхолестеринемії з виникненням хвороби не виявлено. Однак є дослідники, які виявили, що гіпертонія є незалежним фактором у виникненні ОАСНК [21]. Щоправда, більше визначалося поєднання гіпертонії та куріння в досліджуваній групі пацієнтів з ОАСНК. Дослідження WOBASZ II підтвердило, що у всіх осіб з діагнозом артеріальна гіпертензія, як порівняти з нормотензивними пацієнтами, ризик діагностування ОАСНК був приблизно на 50 % вищим [23].

У декількох дослідженнях визначається, що рівень освіти має вирішальне значення: люди з початковою освітою мають значно більшу захворюваність на ОАСНК, що, очевидно, свідчить про низьку обізнаність про серцево-судинні фактори ризику та необхідність їх усунення, а також часто обмежені економічні можливості профілактики.

За шкалою SCORE фактори ризику виникнення

ОАСНК розміщуються в такому порядку: вік (частіше трапляється в літніх людей), паління, діабет (пошкоджує кровоносні судини по всьому тілу, включно із судинами ніг), високий кров'яний тиск (збільшує ймовірність звуження судин), високий рівень холестерину (сприяє накопиченню бляшок у судинах), сімейний анамнез, ожиріння (сприяє розвитку діабету, високого кров'яного тиску та високого рівня холестерину), бездіяльність (малорухливий спосіб життя може збільшити ризик розвитку ОАСНК) [21].

Інша категорія – пацієнти з нетиповими симптомами (наприклад, симптоми ураження м'язів ніг, наявні в спокої та при фізичному навантаженні), які становлять 50 % пацієнтів з ОАСНК [24]. Лише приблизно 10 % пацієнтів скаржаться на типові симптоми, як-от переміжна кульгавість. Зазвичай кульгавість залишається стабільною (близько 70–80 % випадків), але приблизно у 10–20 % пацієнтів вона погіршується, а в 1–2 % пацієнтів прогресує до гострої ішемії кінцівок. Коли виникає кульгавість, пацієнти зазвичай звертаються по медичну консультацію, оскільки кульгавість пов'язана з важливим обмеженням здатності ходити [25]. Є пацієнти, які можуть бути безсимптомними протягом тривалого періоду часу, аж до пізніх стадій захворювання з ішемічним болем у спокої. На останній стадії з'являються артеріальні виразки, які є болісними й зазвичай ускладнені запаленням або інфекцією. Коли виразка безболісна, слід запідозрити периферичну нейропатію, особливо у хворих на діабет.

Наявність безсимптомного або з атипичними симптомами ОАСНК спостерігалася як у чоловіків, так і у жінок, але є гендерні відмінності в поширеності конкретних симптомів. Згідно з кількома дослідженнями, жінки мають безсимптомний ОАСНК частіше, ніж чоловіки; у них також частіше проявляються нетипові симптоми, які з'являються в спокої. У жінок не тільки частіше ОАСНК протікає безсимптомно, ніж у чоловіків, а і їхні симптоми можуть бути замасковані чи неправильно витлумачені як остеопороз, артрит або стеноз хребта та інші стани, які частіше трапляються в жінок [26]. Жінки з ОАСНК мають більші функціональні порушення, ніж жінки без ОАСНК, і крім того, мають більші функціональні порушення, ніж чоловіки з ОАСНК. Одними з можливих причин, які могли б пояснити, чому функціональні порушення є більш вираженими у жінок, ніж у чоловіків, можуть бути знижена сатурація гемоглобіну литкових м'язів киснем і менша сила ніг у жінок. Дослідження, у якому

спостерігали за учасниками з ОАСНК протягом чотирьох років, продемонструвало, що жінки мають більшу втрату рухливості та погіршення функцій, ніж чоловіки [27]. Крім того, жінки мають вищий рівень інвалідності, коли проходять ту саму попередню встановлену відстань, наприклад, менше кварталів під час прогулянки містом, перш ніж їм потрібно буде зупинитися, а також загальну знижену швидкість ходьби. Оскільки в жінок захворювання частіше протікає безсимптомно або може проявлятися незвичними ознаками, хворобу важче діагностувати, що призводить до більш пізнього втручання на пізній стадії та більш високого ризику критичної ішемії кінцівок. Дані реального життя показують, що хоч у жінок спостерігається більший функціональний спад, у них менша ймовірність отримати ревазуляризацію.

ОАСНК пов'язаний з низкою захворювань, і найчастіше ця взаємодія проявляється в жінок. Серед них – гіпотиреоз, остеопороз і використання оральних контрацептивів, що призводить до збільшення частоти патології. Жінки в постменопаузі з остеопорозом мають вищий ризик судинних захворювань, зокрема ОАСНК, ніж жінки в постменопаузі з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини. Тому пацієнтам, які мають артрит, слід пройти обстеження на серцево-судинні патології, щоб запобігти гострому інфаркту міокарда, інсульту та гострій ішемії кінцівок. Деякі дослідження спостерігали зв'язок між гіпотиреозом й ОАСНК, тому є потреба в скринінгу хвороби в жінок з гіпотиреозом [6]. Добре відомо, що використання оральних контрацептивів пов'язане з високим ризиком артеріального та венозного тромбозу, але ці препарати також збільшують ризик ОАСНК. Учені порівнювали тих, хто зараз використовує оральні контрацептиви, і тих, хто не використовує, і помітили, що користувачі оральних контрацептивів мають підвищений ризик ОАСНК [27]. Пероральні контрацептиви першого покоління асоціювалися з високим ризиком ОАСНК, тоді як пероральні контрацептиви другого та третього покоління, як було доведено, мають майже втричі підвищений ризик виникнення хвороби, як порівняти з особами, які їх не використовують. Ризик оральних контрацептивів ще вищий у зв'язку з традиційними факторами ризику ОАСНК – палінням, дисліпідемією, цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією.

Немає відомих розбіжностей у чутливості та точності діагностики патології в жінок і чолові-

ків, однак через відсутність симптомів, а також через те, що асоціація ОАСНК із захворюваннями коронарних і сонних артерій трапляється рідше в жінок, вони рідше проходять скринінг на ОАСНК. Це і є причина, чому їх частіше не діагностують і не лікують [27].

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (далі – ХХН) мають більшу ймовірність розвитку ОАСНК, оскільки в них наявні додаткові фактори ризику, як-от гіпоальбумінемія, альбумінурія [28; 29] та кальциноз артерій. Ризик ОАСНК зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (далі – ШКФ). Альбумінурія пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, яка є фактором ризику системного атеросклерозу, включно з ОАСНК, і з медіальною артеріальною кальцифікацією, яка збільшує жорсткість артеріальних стінок і призводить до підвищення значення КПП, тобто значення «помилкової норми» [27; 30]. Гіперпаратиреоз і дефіцит вітаміну D є іншими факторами, які збільшують жорсткість артерій, що призводить до «помилково нормальних» значень КПП в осіб із ХХН. Пацієнти з уремією, які перебувають на діалізі, мають хронічне запалення, гіпоальбумінемію та підвищений ризик ОАСНК. Пацієнтам із ХХН, які мають нормальний КПП (0,9–1,4) або підвищений (>1,4), слід виконати більше досліджень, як-от ультразвукова доплерографія судин, вимірювання пальце-плечового індексу, тредміл-тестування та вимірювання сегментарного тиску, щоб діагностувати можливе захворювання периферичних артерій, особливо якщо підозра є високою [31; 32]. Найефективнішим є ультразвукове доплерографічне дослідження, точний метод діагностики, який не має потенційних ризиків [33; 34], на відміну від діагностичної ангіографії, що має ризик розвитку контрастної нефропатії, особливо в осіб із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Поширеність ОАСНК зростає з віком. Schroll і Munck повідомляють, що поширеність ОАСНК становить 16 % у чоловіків і 13 % у жінок віком 60 років [35]. Стіглі та ін. показали, що поширеність ОАСНК становить 5,6 % в осіб віком від 38 до 59 років, 15,9 % в осіб віком від 60 до 69 років і 33,8 % в осіб віком від 70 до 82 років [36]. У дослідженні Cardiovascular Health Study ОАСНК діагностований у 13,9 % з 2 214 чоловіків віком ≥65 років і в 11,4 % з 2 870 жінок віком ≥65 років без серцево-судинних захворювань [37]. ОАСНК із симптоматикою виявлено у 20 % з 467 чоловіків, середній вік – 80 років, і в 13 % з 1 444 жінок, середній вік – 81 рік [38]. У Роттердамському дослідженні ОАСНК наявний у 16,9 %

із 2 589 чоловіків віком ≥55 років і 20,5 % із 3 861 жінки віком ≥55 років [39]. Поширеність симптоматичного ОАСНК становила 32 % із 1 160 чоловіків, середній вік – 80 років, і 26 % із 2 464 жінок, середній вік – 81 рік, які проживали в будинку престарілих [40]. ОАСНК із симптоматикою серед осіб, які проживали в будинку престарілих, також становила 29 % із 268 чорношкірих, середній вік – 81 рік, 24 % із 71 латиноамериканця, середній вік – 81 рік, і 23 % із 1 310 білих, середній вік – 82 роки [41]. Виявлення ОАСНК в жителів громади, які спостерігалися в університетській клініці загальної медицини, становила 26,7 % серед 386 чоловіків, середній вік – 72 роки, та 17,1 % із 620 жінок, середній вік – 72 роки [42]. При обстеженні 6 979 чоловіків і жінок за допомогою КПП, які перебували в зоні ризику за віковими нормами (65 років і вище) або тому, що вони були віком 50–69 років з історією куріння сигарет або цукрового діабету, ОАСНК наявний у 29 %. Серед цих пацієнтів з ОАСНК класична кульгавість була лише в 11 % [43].

Важливим моментом є роль запалення як фактор розвитку ОАСНК, яка була встановлена лише наприкінці минулого тисячоліття, коли багато доказів запропонували механізми, альтернативні теорії холестерину, і Рассел Росс [43] назвав атеросклероз запальним захворюванням. Запалення є важливим для ініціації та прогресування ОАСНК, а медіатори запалення, залучені в цей процес, подібні до тих, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця [44; 45]. Є кілька потенційних тригерів запалення, включно з традиційними факторами ризику, які виконують проатерогенну роль, принаймні частково, через запальний механізм, а саме куріння сигарет і цукровий діабет, які спричиняють оксидативний стрес і прямо чи опосередковано посилюють розвиток запалення [46]. Запалення також може бути фактором гіпертензії, що вражає приблизно 80 % пацієнтів з ОАСНК [47]. Дійсно, ангіотензин II посилює виробництво активних форм кисню та експресію молекули адгезії судинних клітин-1 з ендотеліальних клітин [48], також посилює експресію прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін-6 і моноцитарний хемоаттрактантний білок-1, гладенькими м'язовими клітинами артерій [49]. Крім того, дисліпідемія може активувати запальні функції шляхом зміни окислення ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів дуже низької щільності [50]. Однак дисліпідемія, на відміну від ІХС, має відносно меншу роль у прогнозуванні ризику ОАСНК [51]. Іншими станами, які перед-

бачають системну запальну відповідь і можуть спричинити схильність артеріальних судин нижніх кінцівок до ОАСНК, є одонуклеотидні поліморфізми в генах, що кодують запальні молекули, інфекції та несудинні системні захворювання, як-от ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак.

Незалежно від тригера запалення, велика кількість досліджень демонструє тісний зв'язок між запаленням й ОАСНК [44; 45]. Слід зазначити, що кожна з досліджених запальних молекул є не просто маркером запалення, а й відіграє активну роль в ОАСНК [52]. У 1998 році Рідкер та ін. [53] у проспективному дослідженні типу «випадок – контроль» Physician's Health Study, проведеному за участю майже здорових чоловіків, виявили, що відносний ризик розвитку ОАСНК значно зростає з кожним збільшенням квартиля базового С-реактивного білка (далі – СРБ). Так, чоловіки в найвищому квартилі (>2,1 мг/л) мали вдвічі більший ризик розвитку ОАСНК, як порівняти з чоловіками в найнижчому квартилі (<0,55 мг/л). Примітно, що цей результат не залежав від індексу маси тіла, гіперхолестеринемії, цукрового діабету та сімейної історії передчасного атеросклерозу. Зв'язок між СРБ і ризиком виникнення ОАСНК також продемонстрований у молодих здорових жінок [54]. Дослідження Physician's

Health Study також показало, що підвищення рівня розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 та розчинної молекули адгезії судинних клітин-1 незалежно пов'язані з розвитком ОАСНК [55]. У досліджах, скоригованих на вік і куріння, співвідношення шансів захворіти в найвищому, як порівняти з найнижчим рівнем розчинної молекули міжклітинної адгезії-1, становило 3,9 (95 % довірчий інтервал [СІ], від 1,7 до 8,6). Важливо, що підвищений уміст розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 залишався значною мірою пов'язаним з розвитком ОАСНК після додаткового коригування ліпідних і неліпідних факторів, включно із СРБ. Цей висновок у поєднанні з тим фактом, що комбінація підвищених рівнів обох біомаркерів виявила осіб із найбільшим ризиком, свідчить про те, що СРБ і уміст молекули міжклітинної адгезії-1 відіграють незалежну роль у розвитку ОАСНК.

**Висновки.** ОАСНК є поширеним захворюванням, відсоток якого зростає серед людей похилого віку та чоловічої статі. У жінок ця патологія проявляється більш вираженими функціональними розладами. Важливо уникати модифікованих факторів (куріння, вживання їжі зі значним вмістом ліпідів тощо), що сприяють виникненню патології, і досліджувати вплив немодифікованих (вік, стать, спадковість) на розвиток захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Dormandy J. A., Rutherford R. B., the TASC Working Group TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD) *J. Vasc. Surg.* 2000. № 31. P. 1–296.
2. McDermott M. M., Greenland P., Liu K., et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease. Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001. № 286. P. 1599–1606.
3. McDermott M. M., Greenland P., Liu K., et al. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003. № 51. P. 222–228.
4. McDermott M. M., Ferrucci L., Liu K., et al. Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011. № 57. P. 707–714.
5. McDermott M. M., Liu K., Ferrucci L., et al. Greater sedentary hours and slower walking speed outside the home predict faster declines in functioning and adverse calf muscle changes in peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011. № 57. P. 2356–2364.
6. Garg P. K., Liu K., Tian L., et al. Physical activity during daily life and functional decline in peripheral arterial disease. *Circulation.* 2009. № 119. P. 251–260.
7. Nguyen L. L., Moneta G. L., Conte M. S., et al. Prospective multicenter study of quality of life before and after lower extremity vein bypass in 1404 patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2006. № 44(5). P. 977–984. doi:10.1016/j.jvs.2006.07.015
8. Podyplomie.pl – Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych. Podyplomie.pl – Serwis Informacyjno-Edukacyjny Dla Lekarzy. URL: <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/996,miazdzycza-zarostowa-tetnic-konczyn-dolnych> (date of access: 08.06.2024).
9. Teodorescu V. J., Vavra A. K., Kibbe M. R. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg.* 2013. № 57(48). P. 188–268.
10. Conen D., Everet B. M., Kurth T., et al. Smoking, smoking status, and risk for symptomatic peripheral arterial disease in women. A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011. № 154. P. 719–726.
11. Murabito J. M., Evans J. C., Nieto K., et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002. № 143. P. 961–965.
12. Aronow W. S., Fleg J. L., Pepine C. J., et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society

for Preventive Cardiology, American Society for Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011. № 57. P. 2037–2114.

13. Joseph J., Koka M., Aronow W. S. Prevalence of moderate and severe renal insufficiency in older persons with hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, peripheral arterial disease, ischemic stroke, or congestive heart failure in an academic nursing home. *J Am Dir Assoc*. 2008. № 9. P. 257–259.

14. Mya M. M., Aronow W. S. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol Med Sci*. 2003. № 58A. P. M68–M69.

15. Tison G. H., Ndumele C. E., Gerstenblith G., et al. Usefulness of baseline obesity to predict development of a high ankle brachial index from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2011. № 107. P. 1386–1391.

16. Cacoub P. P., Abola M. T., Baumgartner I., et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009. № 204(2). P. e86–e92. 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.023.

17. Yang Y. B., Shen J., Wang S. H., et al. A risk predictor of restenosis after superficial femoral artery stent implantation: relevance of mean platelet volume. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020. № 20(1). P. 361. doi: 10.1186/s12872-020-01633-8.

18. Duncan K., Aronow W. S., Babu S. Prevalence of moderate or severe chronic kidney disease in patients with severe peripheral arterial disease versus mild or moderate peripheral arterial disease. *Med Sci Monit*. 2010. № 16. P. CR584–CR587.

19. Lisowska Anna, Dubatówka Marlena, Chlabicz Małgorzata, et al. Disparities in the Prevalence and Risk Factors for Carotid and Lower Extremities Atherosclerosis in a General Population Białystok PLUS Study. *J. Clin. Med*. 2023. Vol.12. № 2627. <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/7/2627>

20. Song P., Rudan D., Zhu Y., et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: An updated systematic review and analysis. *Lancet Glob. Health*. 2019. № 7. P. e1020–e1030.

21. Jamee A., Aboyans V., Magne J., et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Palestine. *Vasa*. 2020. № 49. P. 323–329.

22. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2007. № 33 (Suppl. 1). P. S1–S75.

23. Niklas A., Marcinkowska J., Kozela M., et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors and selected cardiovascular diseases in hypertensive and normotensive participants in the adult Polish population: The WOBASZ II study. *Medicine*. 2020. № 99. P. e21149.

24. Hiatt W. R., Hirsch A. T., Regensteiner J. G., Brass E. P. Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. *Vascular Clinical Trialists*. *Circulation*. 1995. № 92(3). P. 614–621.

25. Barochiner J., Aparicio L. S., Waisman G. D. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag*. 2014. № 10. P. 115–128.

26. Fisicaro M. Perché il cardiologo deve occuparsi dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori? [Why are cardiologists to be concerned about obliterating arterial disease of the lower leg?]. *Ital Heart J Suppl*. 2003. № 4(4). P. 306–318.

27. Criqui M. H., McClelland R. L., McDermott M. M., et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *J Am Coll Cardiol*. 2010. № 56. P. 1506–1512.

28. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. E. L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

29. Sheikh M. A., Bhatt D. L., Li J., Lin S., Bartholomew J. R. Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict all-cause mortality. *Am J Cardiol*. 2011. № 107. P. 778–782.

30. Allison M. A., Hiatt W. R., Hirsch A. T., Coll J. R., Criqui M. H. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol*. 2008. № 51. P. 1292–1298.

31. Garimella P. S., Hirsch A. T. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. № 21(6). P. 460–471.

32. Schroll M., Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population of 60 year old men and women. *J Chron Dis*. 1981. № 34. P. 261–269.

33. Bosevski M. Peripheral Arterial Disease and Chronic Kidney Disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2017. № 38(2). P. 29–33.

34. Bertolino J., Scafi M., Benyamine A., et al. Atteintes macrovasculaires de la sclérodermie : état de la question en 2019 [Systemic sclerosis and macrovascular involvement: Status of the issue in 2019]. *J Med Vasc*. 2019. № 44(6). P. 400–421. doi:10.1016/j.jdmv.2019.09.002

35. Criqui M. H., Fronek A., Barrett-Connor E., et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985. № 71. P. 510–515.

36. Newman A., Siscovick D. S., Manolio T. A., et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993. № 88. P. 837–845.

37. Ness J., Aronow W. S., Ahn C. Risk factors for peripheral arterial disease in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*. 2000. № 48. P. 312–314.

38. Meijer W. T., Hoes A. W., Rutgers D., et al. Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998. № 18. P. 185–192.

39. Aronow W. S., Ahn C., Gutstein H. Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1160 older men and 2464 older women in a long-term health care facility. *J Gerontol Med Sci.* 2002. № 57A. P. M45–M46.
40. Aronow W. S. Prevalence of atherothrombotic brain infarction, coronary artery disease and peripheral arterial disease in elderly blacks, Hispanics and whites. *Am J Cardiol.* 1992. № 70. P. 1212–1213.
41. Ness J., Aronow W. S., Newkirk E., McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol Med Sci.* 2005. № 60A. P. M255–M257.
42. Hirsch A. T., Criqui M. H., Treat-Jacobson D., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001. № 286. P. 1317–1324.
43. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999. № 340. P. 115–126.
44. Hoogeveen R. C., Morrison A., Boerwinkle E., et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2005. № 183. P. 301–307.
45. Cassar K., Bachoo P., Ford I., Greaves M., Brittenden J. Markers of coagulation activation, endothelial stimulation and inflammation in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005. № 29. P. 171–176.
46. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2006. № 28. P. 219–242.
47. Hirsch A. T., Criqui M. H., Treat-Jacobson D., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001. № 286. P. 1317–1324.
48. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C. A., et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999. № 19. P. 1623–1629.
49. Tummala P. E., Chen X. L., Sundell C. L., et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation.* 1999. № 100. P. 1223–1229.
50. Rajavashisth T. B., Andalibi A., Territo M. C., et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature.* 1990. № 344. P. 254–257.
51. Hooi J. D., Stoffers H. E., Kester A. D., et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: the Limburg PAOD Study: Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scand J Prim Health Care.* 1998. № 16. P. 177–182.
52. Braunersreuther V., Mach F., Steffens S. The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2007. № 97. P. 714–721.
53. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J., Tracy R. P., Hennekens C. H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998. № 97. P. 425–428.
54. Bloemenkamp D. G., van den Bosch M. A., Mali W. P., et al. Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *Am J Med.* 2002. № 113. P. 462–467.
55. Pradhan A. D., Rifai N., Ridker P. M. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation.* 2002. № 106. P. 820–825.

#### REFERENCES

1. Dormandy, J. A., & Rutherford, R. B. (2000). Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Journal of vascular surgery*, 31(1 Pt 2), S1–S296.
2. McDermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Dolan, N. C., Chan, C., Celic, L., Pearce, W. H., Schneider, J. R., Sharma, L., Clark, E., Gibson, D., & Martin, G. J. (2001). Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*, 286(13), 1599–1606. <https://doi.org/10.1001/jama.286.13.1599>
3. McDermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Criqui, M. H., Guralnik, J. M., Celic, L., & Chan, C. (2003). Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(2), 222–228. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51061.x>
4. McDermott, M. M., Ferrucci, L., Liu, K., Guralnik, J. M., Tian, L., Kibbe, M., Liao, Y., Tao, H., & Criqui, M. H. (2011). Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.042>
5. McDermott, M. M., Liu, K., Ferrucci, L., Tian, L., Guralnik, J. M., Liao, Y., & Criqui, M. H. (2011). Greater sedentary hours and slower walking speed outside the home predict faster declines in functioning and adverse calf muscle changes in peripheral arterial disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(23), 2356–2364. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.038>
6. Garg, P. K., Liu, K., Tian, L., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Criqui, M. H., Tan, J., & McDermott, M. M. (2009). Physical activity during daily life and functional decline in peripheral arterial disease. *Circulation*, 119(2), 251–260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791491>
7. Nguyen, L. L., Moneta, G. L., Conte, M. S., Bandyk, D. F., Clowes, A. W., Seely, B. L., & PREVENT III Investigators (2006). Prospective multicenter study of quality of life before and after lower extremity vein bypass in 1404 patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 44(5), 977–984. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.07.015>
8. *Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych.* (б. д.-б). Podypłomie.pl – Serwis Informacyjno-Edukacyjny Dla Lekarzy. <https://podypłomie.pl/wiedza/wielka-interna/996,miazdzyca-zarostowa-tetnic-konczyn-dolnych>

9. Teodorescu, V. J., Vavra, A. K., & Kibbe, M. R. (2013). Peripheral arterial disease in women. *Journal of vascular surgery*, 57(4 Suppl), 18S–26S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.115>
10. Conen, D., Everett, B. M., Kurth, T., Creager, M. A., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Pradhan, A. D. (2011). Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 154(11), 719–726. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00003>
11. Murabito, J. M., Evans, J. C., Nieto, K., Larson, M. G., Levy, D., & Wilson, P. W. (2002). Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*, 143(6), 961–965. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.122871>
12. Aronow, W. S., Fleg, J. L., Pepine, C. J., Artinian, N. T., Bakris, G., Brown, A. S., Ferdinand, K. C., Ann Forciea, M., Frishman, W. H., Jaigobin, C., Kostis, J. B., Mancina, G., Oparil, S., Ortiz, E., Reisin, E., Rich, M. W., Schocken, D. D., Weber, M. A., & Wesley, D. J. (2011). ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(20), 2037–2114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.008>
13. Joseph, J., Koka, M., & Aronow, W. S. (2008). Prevalence of moderate and severe renal insufficiency in older persons with hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, peripheral arterial disease, ischemic stroke, or congestive heart failure in an academic nursing home. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(4), 257–259. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.01.002>
14. Mya, M. M., & Aronow, W. S. (2003). Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(1), 68–69. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.1.m68>
15. Tison, G. H., Ndumele, C. E., Gerstenblith, G., Allison, M. A., Polak, J. F., & Szklo, M. (2011). Usefulness of baseline obesity to predict development of a high ankle brachial index (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *The American journal of cardiology*, 107(9), 1386–1391. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.050>
16. Cacoub, P. P., Abola, M. T., Baumgartner, I., Bhatt, D. L., Creager, M. A., Liau, C. S., Goto, S., Röther, J., Steg, P. G., Hirsch, A. T., & REACH Registry Investigators (2009). Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*, 204(2), e86–e92. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.023>
17. Yang, Y. B., Shen, J., Wang, S. H., Song, J. B., Ge, F., Xie, J. P., Qu, J. S., Mao, X. Z., Kuang, Z. C., Shang, N., Wang, X., Wu, Y. J., Yang, F., Yuan, Y., Wang, H., Sun, J., Fang, J., & Xiao, L. (2020). A risk predictor of restenosis after superficial femoral artery stent implantation: relevance of mean platelet volume. *BMC cardiovascular disorders*, 20(1), 361. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01633-8>
18. Duncan, K., Aronow, W. S., & Babu, S. (2010). Prevalence of moderate or severe chronic kidney disease in patients with severe peripheral arterial disease versus mild or moderate peripheral arterial disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 16(12), CR584–CR587.
19. Lisowska, A., Dubatówka, M., Chlabicz, M., Jamiolkowski, J., Kondraciuk, M., Szyszkowska, A., Knapp, M., Szpakowicz, A., Łukasiewicz, A., & Kamiński, K. (2023). Disparities in the Prevalence and Risk Factors for Carotid and Lower Extremities Atherosclerosis in a General Population-Białystok PLUS Study. *Journal of clinical medicine*, 12(7), 2627. <https://doi.org/10.3390/jcm12072627>
20. Song, P., Rudan, D., Zhu, Y., Fowkes, F. J. I., Rahimi, K., Fowkes, F. G. R., & Rudan, I. (2019). Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet. Global health*, 7(8), e1020–e1030. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4)
21. Jamee, A., Aboiyans, V., Magne, J., Elhendy, M., Marie Preux, P., & Lacroix, P. (2020). Epidemiology of peripheral artery disease in Palestine. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 49(4), 323–329. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000871>
22. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., & TASC II Working Group (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*, 45 Suppl S, S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
23. Niklas, A., Marcinkowska, J., Kozela, M., Pająk, A., Zdrojewski, T., Drygas, W., Piwońska, A., Bielecki, W., Kozakiewicz, K., & Tykarski, A. (2020). Prevalence of cardiometabolic risk factors and selected cardiovascular diseases in hypertensive and normotensive participants in the adult Polish population: The WOBASZ II study. *Medicine*, 99(28), e21149. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021149>
24. Hiatt, W. R., Hirsch, A. T., Regensteiner, J. G., & Brass, E. P. (1995). Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. Vascular Clinical Trialists. *Circulation*, 92(3), 614–621. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.614>
25. Barochiner, J., Aparicio, L. S., & Waisman, G. D. (2014). Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vascular health and risk management*, 10, 115–128. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S45181>
26. Fisticaro M. (2003). Perché il cardiologo deve occuparsi dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori? [Why are cardiologists to be concerned about obliterating arterial disease of the lower leg?]. *Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 4(4), 306–318.

27. Criqui, M. H., McClelland, R. L., McDermott, M. M., Allison, M. A., Blumenthal, R. S., Aboyans, V., Ix, J. H., Burke, G. L., Liu, K., & Shea, S. (2010). The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(18), 1506–1512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.060>
28. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*, *39*(9), 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
29. Sheikh, M. A., Bhatt, D. L., Li, J., Lin, S., & Bartholomew, J. R. (2011). Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict all-cause mortality. *The American journal of cardiology*, *107*(5), 778–782. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.060>
30. Allison, M. A., Hiatt, W. R., Hirsch, A. T., Coll, J. R., & Criqui, M. H. (2008). A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(13), 1292–1298. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.064>
31. Garimella, P. S., & Hirsch, A. T. (2014). Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Advances in chronic kidney disease*, *21*(6), 460–471. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.07.005>
32. Schroll, M., & Munck, O. (1981). Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *Journal of chronic diseases*, *34*(6), 261–269. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(81\)90031-x](https://doi.org/10.1016/0021-9681(81)90031-x)
33. Bosevski M. (2017). Peripheral Arterial Disease and Chronic Kidney Disease. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, *38*(2), 29–33. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0019>
34. Bertolino, J., Scafi, M., Benyamine, A., Aissi, K., Boufi, M., Schleinitz, N., Sarlon, G., Rossi, P., & Granel, B. (2019). Atteintes macrovasculaires de la sclérodermie : état de la question en 2019 [Systemic sclerosis and macrovascular involvement: Status of the issue in 2019]. *Journal de medecine vasculaire*, *44*(6), 400–421. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2019.09.002>
35. Criqui, M. H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., Klauber, M. R., Gabriel, S., & Goodman, D. (1985). The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, *71*(3), 510–515. <https://doi.org/10.1161/01.cir.71.3.510>
36. Newman, A. B., Siscovick, D. S., Manolio, T. A., Polak, J., Fried, L. P., Borhani, N. O., & Wolfson, S. K. (1993). Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*, *88*(3), 837–845. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.837>
37. Ness, J., Aronow, W. S., & Ahn, C. (2000). Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(3), 312–314. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb02652.x>
38. Meijer, W. T., Hoes, A. W., Rutgers, D., Bots, M. L., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1998). Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *18*(2), 185–192. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.2.185>
39. Aronow, W. S., Ahn, C., & Gutstein, H. (2002). Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1160 older men and 2464 older women in a long-term health care facility. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *57*(1), M45–M46. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.1.m45>
40. Aronow W. S. (1992). Prevalence of atherothrombotic brain infarction, coronary artery disease and peripheral arterial disease in elderly blacks, Hispanics and whites. *The American journal of cardiology*, *70*(13), 1212–1213. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90059-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90059-8)
41. Ness, J., Aronow, W. S., Newkirk, E., & McDanel, D. (2005). Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *60*(2), 255–257. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.2.255>
42. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M., & Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, *286*(11), 1317–1324. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
43. Ross R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*, *340*(2), 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
44. Hoogeveen, R. C., Morrison, A., Boerwinkle, E., Miles, J. S., Rhodes, C. E., Sharrett, A. R., & Ballantyne, C. M. (2005). Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*, *183*(2), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.007>
45. Cassar, K., Bachoo, P., Ford, I., Greaves, M., & Brittenden, J. (2005). Markers of coagulation activation, endothelial stimulation and inflammation in patients with peripheral arterial disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, *29*(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.11.001>
46. Rahman, I., & Adcock, I. M. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *The European respiratory journal*, *28*(1), 219–242. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805>

47. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M., & Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, *286*(11), 1317–1324. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
48. Kranzhöfer, R., Schmidt, J., Pfeiffer, C. A., Hagl, S., Libby, P., & Kübler, W. (1999). Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *19*(7), 1623–1629. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.7.1623>
49. Tummala, P. E., Chen, X. L., Sundell, C. L., Laursen, J. B., Hammes, C. P., Alexander, R. W., Harrison, D. G., & Medford, R. M. (1999). Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*, *100*(11), 1223–1229. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.11.1223>
50. Rajavashisth, T. B., Andalibi, A., Territo, M. C., Berliner, J. A., Navab, M., Fogelman, A. M., & Lusis, A. J. (1990). Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*, *344*(6263), 254–257. <https://doi.org/10.1038/344254a0>
51. Hooi, J. D., Stoffers, H. E., Kester, A. D., Rinkens, P. E., Kaiser, V., van Ree, J. W., & Knottnerus, J. A. (1998). Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scandinavian journal of primary health care*, *16*(3), 177–182. <https://doi.org/10.1080/028134398750003142>
52. Braunersreuther, V., Mach, F., & Steffens, S. (2007). The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, *97*(5), 714–721.
53. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., & Hennekens, C. H. (1998). Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, *97*(5), 425–428. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.5.425>
54. Bloemenkamp, D. G., van den Bosch, M. A., Mali, W. P., Tanis, B. C., Rosendaal, F. R., Kemmeren, J. M., Algra, A., Visseren, F. L., & van der Graaf, Y. (2002). Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *The American journal of medicine*, *113*(6), 462–467. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01258-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01258-5)
55. Pradhan, A. D., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2002). Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*, *106*(7), 820–825. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025636.03561.ee>