

Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий

Озерова И. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Чернушевич О. И., Гаврилова Н. Е.
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Выяснить, сопряжены ли особенности субфракционного спектра фракций липопротеинов промежуточной и низкой плотности (ЛПП и ЛНП) крови со степенью (ст.) выраженности ангиографически документированного коронарного атеросклероза и связаны ли эти изменения с другими биохимическими факторами риска коронарной болезни сердца (КБС), в первую очередь, с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Материал и методы. В исследование включены 129 пациентов 33–75 лет (76 мужчин и 53 женщины), которым по показаниям была проведена коронароангиография. По выраженности поражения коронарных артерий (КА) пациенты разделены на три группы (гр.) со ст. стеноза 0–20%, 21–70% и >70%. Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП был определен при использовании “Липопринт ЛНП системы”, включающей электрофорез в 3% полиакриламидном геле.

Результаты. Гр. пациентов не различались по уровню липидных и апобелковых показателей, а концентрации высокочувствительно-го С-реактивного белка и глюкозы, а также индекс инсулинорези-

стентности (НОМА-IR) оказались выше у пациентов 3 гр. При этом в большем количестве случаев при высокой ст. поражения КА обнаружены мелкие плотные частицы ЛНП. Более высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП3 выявлено при ГТГ только при стенозе КА ≥ 21 –70%.

Заключение. Полученные данные по субфракционному спектру липопротеинов у пациентов с документированным коронарным атеросклерозом позволили выявить связь более атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 со ст. выраженности поражения КА и уровнем в крови ГТГ. Сочетание ГТГ со значительным количеством ЛНП3 может рассматриваться как дополнительный маркер высокой ст. поражения КА.

Ключевые слова: мелкие плотные частицы ЛНП, коронарный атеросклероз, разная степень стеноза коронарных артерий, Липопринт ЛНП система.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 16–20
Поступила 21/06–2013

Принята к публикации 04/07–2013

Low-density lipoprotein subfractions and varying degree of coronary stenosis

Ozerova I. N., Perova N. V., Metelskaya V. A., Chernushevich O. I., Gavrilova N. E.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To investigate whether low and intermediate density lipoprotein (LDL, IDL) subfractions are associated with a degree of angiographically verified coronary atherosclerosis, as well as with other biochemical risk factors of coronary heart disease (CHD), and hypertriglyceridemia (HTG) in particular.

Material and methods. The study included 129 patients (76 men and 53 women), aged 33–75 years, who were referred for coronary angiography. All participants were divided into three groups by the degree of coronary artery (CA) stenosis: 0–20%, 21–70%, and >70%. LDL and IDL subfractions were measured with the Lipoprint LDL System (electrophoresis in 3% polyacrylamide gel).

Results. All groups were similar by the levels of lipid and apoprotein parameters. The levels of high-sensitive C-reactive protein and glucose, as well as HOMA-IR index, were higher in Group 3 patients.

In most cases of severe CA stenosis, small dense LDL particles were detected. In HTG patients, higher levels of small dense LDL3 particles were registered only together with the CA stenosis of at least 21–70%.

Conclusion. The findings on lipoprotein subfractions, obtained with the Lipoprint LDL System, have demonstrated that in patients with verified coronary atherosclerosis, there is a link between the levels of more atherogenic small dense LDL3 particles, the degree of CA stenosis, and blood TG levels. The combination of HTG and high LDL3 levels could be considered an additional marker of severe CA atherosclerosis.

Key words: small dense LDL particles, coronary atherosclerosis, varying degree of coronary stenosis, Lipoprint LDL System.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 16–20

Коронарная болезнь сердца (КБС) — одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. В многочисленных исследованиях показано, что повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ) наряду с низкой

концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) увеличивает риск развития КБС, связанной с атеросклерозом [1–2]. Во многих профилактических, рандомизированных программах показано, что медикаментозные воздействия, направленные преимущественно на снижение уровня в крови ХС

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: (495) 627-03-49, 8 (619) 089-19-49

e-mail: iozerova@gnicpm.ru

[Озерова И. Н.* – к. б.н., в. н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Перова Н. В. – д. м.н., проф., в. н.с.отдела, Метельская В. А. – д. б.н., проф., руководитель отдела, Чернушевич О. И. – м. н.с. отдела, Гаврилова Н. Е. – к. м.н., с. н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

ЛНП, дают наибольший эффект по снижению риска развития и клинических осложнений КБС. Поэтому принято считать, что ЛНП играют важную роль в развитии атеросклероза.

ЛНП представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [3–5]. По размеру и плотности выделяют основные подфракции ЛНП: крупные (ЛНП1) и средние (ЛНП2) частицы, и минорные подфракции — более плотные и мелкие частицы (чаще всего встречаются частицы ЛНП3, реже еще более мелкие и плотные ЛНП4–ЛНП7. Мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны благодаря их высокой способности проникать сквозь эндотелиальный слой, снижению сродству к ЛНП-рецепторам тканей и печени, что приводит к пролонгированному присутствию их в крови, повышенной подверженности окислению [4].

Установлено, что наличие в крови подфракций мелких плотных частиц ЛНП сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [5–8]. У пациентов с высоким уровнем мелких плотных частиц ЛНП риск развития КБС повышается в 3–7 раз независимо от концентрации ХС ЛНП [8]. Увеличение доли мелких плотных частиц ЛНП, которое может иметь место при нормальном уровне ХС ЛНП в крови, рассматривается как фактор риска (ФР) развития КБС. Такое состояние называют атерогенной нормолипидемией [9, 10].

С повышенным риском КБС сопряжен и высокий уровень ТГ в крови [11, 12]. При гидролизе обогащенных ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) под действием липопротеинлипазы их крупные частицы превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем при участии печеночной липазы в атерогенные мелкие плотные частицы ЛНП. Таким образом, повышенная концентрация в крови ТГ сопряжена с избыточной продукцией мелких плотных частиц ЛНП [5].

Атеросклеротическое поражение артериальной стенки, в т. ч. с разрывом нестабильных атеросклеротических бляшек (АБ) и последующих тромбозов, ведущих к развитию стенозов просвета кровеносных сосудов вплоть до их полной окклюзии, является основной причиной острых осложнений болезней системы кровообращения (БСК). Наиболее опасным последствием этих процессов являются стенозы коронарных артерий (КА) с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) и атеросклеротические повреждения артерий брахиоцефальной области, осложнением которых служит инсульт (МИ).

Диагностика атеросклеротических повреждений указанных артерий с использованием инвазивных методов, в первую очередь коронароангиографии

(КАГ), нашла широкое распространение в кардиологии. Вместе с тем, актуален вопрос разработки неинвазивных методов диагностики развития атеросклеротических повреждений сосудов, начиная с самых ранних их стадий и до выраженных поражений с высокой степенью стенозов. В этом направлении наиболее рациональным подходом представляется изучение молекулярных механизмов атерогенеза с целью выявить маркеры, которые указывали бы на высокую вероятность развития атеросклеротического поражения артерий и дополнительно к известным ФР свидетельствовали бы о необходимости инвазивных инструментальных вмешательств для уточнения тактики лечения.

Целью настоящей работы было выяснить, сопряжены ли особенности субфракционного спектра фракций ЛПП и ЛНП крови со степенью (ст.) выраженности ангиографически документированного коронарного атеросклероза и связаны ли эти изменения с другими биохимическими ФР КБС, в первую очередь, с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Материал и методы

В исследование включены 129 пациентов (76 мужчин и 53 женщины) 33–75 лет, (средний возраст — $61,1 \pm 9,9$ г), обследованных в стационаре ФГБУ “ГНИЦПМ” в 2011–2012 гг. Протокол обследования был одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

По показаниям пациентам была проведена КАГ по методу Judkins (1967) с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгенооперационной на ангиографической установке “Philips Integris Allura” или “General Electric Innova 4100”. Количественную оценку стенозов проводили с помощью компьютерной программы установки “General Innova”.

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием, включая гиполипидемические, в основном, статины.

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛВП (после осаждения ЛНП фосфорновольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы “Human” (Германия) на автоанализаторе “Kopelab 20i” (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне ТГ $\leq 4,5$ ммоль/л: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$ ммоль/л. Концентрацию основных белков ЛНП и ЛВП — аполипоропротеинов (апо) В и апо А1, а также уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определяли с помощью диагностических наборов “DiaSys” на автоанализаторе “Sapphire-400” [Япония]. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови измеряли глюкозооксидазным методом, а уровень инсулина — иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе “Architect i 2000_{SR}” (Abbot Diagnostics, США).

Индекс инсулинорезистентности (ИР) тканей — НОМА-IR, оценивали, используя НОМА-модель и рассчитывая его по формуле: $\text{НОМА IR} = [\text{ГлН (ммоль/л)} \cdot \text{ИнсН (мкЕд/мл)}]^{1/2}$; 22,5; где ГлН — концентрация глюкозы в сыво-

Таблица 1

Уровень липидов и субфракционный спектр ЛПП и ЛНП при разной степени стенозов КА (Mean±SD)

Степень стенозов КА	1 гр. 0–20%	2 гр. 21–70%	3 гр. >70%
Уровень в сыворотке			
ОХС, ммоль/л	5,2±1,20	5,2±1,11	4,9±1,11
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±1,19	3,3±0,88	3,0±1,00*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,23	1,1±0,26	1,0±0,28
ТГ, ммоль/л	1,7±0,72	1,9±0,82	1,9±0,93
апо AI, мг/дл	169±30,4	167±36,2	159±28,2
апо В, мг/дл	109±29,4	106±19,2	103±29,5
апо AI/апоВ	0,68±0,24	0,66±0,17	0,68±0,29
Субфракции, % от площади (ЛПП+ЛНП)			
ЛППС	16,5±5,53	17,9±4,67	16,7±4,88
ЛППВ	13,4±3,51	12,9±3,31	14,1±2,47#
ЛППА	15,9±4,05	15,1±5,90	17,1±5,67
ЛНП1	34,7±6,84	31,2±6,87**	31,8±7,19**
ЛНП2	17,0±6,64	18,0±7,88	16,0±6,96
ЛНП3	4,2±2,54	6,3±4,86*	5,5±3,63
ЛНП4	1,8±0,45	2,2±2,25	1,5±0,77

Примечание: достоверность различий по t критерию Стьюдента: по сравнению с 1 гр.: *0,1<p>0,05; ** p<0,05; по сравнению со 2 гр.: #0,1<p>0,05.

ротке крови натошак, ИнсН – концентрация инсулина натощак.

Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП определяли с использованием “Липопринт ЛНП системы” (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США), которая включает электрофорез в готовых трубочках с 3% полиакриламидным гелем, сканирование, компьютерную обработку данных. Метод позволяет идентифицировать следующие субфракции ЛПП и ЛНП из сыворотки крови: фракции ЛПП – ЛППС, ЛППВ, ЛППА; ЛНП – крупные ЛНП1 и менее крупные ЛНП2; мелкие ЛНП3 и еще более мелкие ЛНП4. Согласно компьютерной программе, результаты могут быть представлены как площадь под кривой каждой субфракции липопротеинов, выраженная в %, концентрация ХС в каждой из субфракций. Рассчитывали долю каждой субфракции ЛПП и ЛНП как % от суммы площадей ЛПП+ЛНП, принятой за 100%.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Полученные данные представляли в виде среднего значения ± стандартное отклонение (Mean±SD). Статистически достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

По ст. поражения КА пациенты были разделены на три группы (гр.): 1 гр. – ст. стеноза КА 0–20% (n=44), 2 гр. – ст. стеноза КА 21–70% (n=32), 3 гр. – ст. стеноза КА >70% (n=53). Различия по возрасту между гр. отсутствовали.

По уровню липидных показателей – ОХС, ТГ, и ХС ЛВП различий между пациентами трех гр. не выявлено (таблица 1). Имелась тенденция к более низкому уровню ХС ЛНП в 3 гр. по сравнению с 1-й (p=0,089). Концентрации основных апо-белков ЛНП (апо В) и ЛВП (апо AI), как и величина отношения апо В/апоAI оказались одинаковыми в трех гр.

Следует отметить, что в исследование были включены пациенты очень высокого риска, которым по показаниям была выполнена КАГ. Пациенты, как правило, до КАГ и после принимали гиполипидемические препараты. Несмотря на это, уровень ХС ЛНП у них был, в среднем, выше целевых значений (1,8 ммоль/л). Обнаруженная тенденция к более низкому уровню ХС ЛНП при стенозе КА >70% (3 гр.) по сравнению с пациентами 1 гр. (стеноз КА 0–20%) может быть, по-видимому, связана с большим количеством лиц в этой гр., принимавших статины, и более высокой дозой препаратов.

При анализе субфракционного спектра ЛПП различий в процентном содержании субфракций С, В, А в трех гр. пациентов с разной ст. стенозов КА выявлено не было (таблица 1). Доля субфракции крупных частиц ЛНП1 оказалась ниже во 2 и 3 гр. с выраженным стенозом КА по сравнению с таковой в 1 гр., тогда как различий в процентном содержании частиц ЛНП2 обнаружено не было. Что касается мелких плотных частиц ЛНП3, обнаружена тенденция к некоторому повышению доли этих частиц во 2 гр. по сравнению с 1 гр. пациентов с менее выраженным стенозом КА (таблица 1). Обращает на себя внимание факт наличия мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 у большего числа пациентов со стенозом КА >70% (3 гр.) по сравнению с пациентами 1 гр. В 3 гр. частицы ЛНП3 обнаружены у 35 пациентов из 53 (66,0%), а в 1 гр. у 25 пациентов из 32 (56,8%), частицы ЛНП4 в 3 гр. выявлены у 19 пациентов (35,8%), а в 1 гр. – у 7 (15,9%).

Анализ субфракционного спектра ЛПП и ЛНП позволил обнаружить при выраженных поражениях КА более низкие доли крупных ЛНП1 и в большем количестве случаев более мелкие плотные ЛНП – ЛНП3 и ЛНП4, т. е. выявить сдвиги субфракционного спектра в сторону наиболее атерогенных частиц ЛНП.

Таблица 2

Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП при разной выраженности стенозов КА в зависимости от уровня ТГ (M±SD)

Степень стенозов КА	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ЛППС	ЛППВ	ЛППА	ЛНП1	ЛНП2	ЛНП3	ЛНП4
	ммоль/л				субфракции, % от площади (ЛПП+ЛНП)						
1 гр. 0–20% нормоТГ n=25	5,1±1,07	3,3±0,21	1,2±0,25	1,3±0,32	15,6±5,22	12,6±3,23	17,3±4,52	37,1±4,67	15,3±7,18	4,1±2,16	1,6±0,26
ГТГ n=17	5,4±1,39	3,5±1,45	1,0±0,16	2,3±0,73	18,2±5,43	14,0±3,72	14,7±3,83	31,1±7,56	18,8±6,10	4,3±3,06	1,9±0,54
р нормоТГ–ГТГ	нд	нд	<0,02	<0,001	нд	нд	<0,06	<0,002	нд	нд	нд
2 гр. 21–70% нормоТГ n=16	4,7±0,96	3,0±0,80	1,1±0,25	1,3±0,27	18,1±4,81	14,2±3,17	18,1±6,72	35,1±4,82	13,2±7,31	2,7±1,45	1,2±0,28
ГТГ n=15	5,7±1,08	3,5±0,92	1,0±0,28	2,5±0,70	18,5±4,33	11,9±2,97	12,1±2,65	27,1±6,64	22,4±4,91	8,4±5,15	2,5±2,67
р нормоТГ–ГТГ	<0,01	нд	нд	<0,001	нд	<0,05	<0,003	<0,001	<0,001	<0,02	нд
3 гр. >70% нормоТГ n=27	4,6±1,07	2,9±1,02	1,2±0,27	1,2±0,39	15,1±4,62	14,6±2,65	19,4±5,19	36,4±4,50	12,6±5,45	3,2±1,84	1,1±0,59
ГТГ n=26	5,1±1,10	3,1±0,99	0,9±0,23	2,6±0,76	18,6±4,58	13,9±2,84	14,0±4,60	27,5±6,60	19,6±6,58	7,1±3,77	1,7±0,78
р нормоТГ–ГТГ	нд	нд	<0,001	<0,001	<0,01	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	нд

Как отмечено выше, более высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП ассоциировано с наличием КБС [5–8, 13]. Полученные данные позволили установить такую связь не только с самим заболеванием, но и со ст. поражения КА: большее количество случаев мелких плотных частиц при наиболее выраженных стенозах КА (>70%) по сравнению с менее выраженными поражениями КА.

Показано, что количество мелких плотных частиц ЛНП при коронарном атеросклерозе ассоциируется с уровнем ТГ в крови [5, 14]. Однако оставалось неясным, сопряжены ли особенности спектра липопротеинов плазмы крови, в т. ч. ЛПП и ЛНП, при ГТГ с выраженностью стенозов КА. При сравнении субфракционного спектра ЛПП и ЛНП трех гр. пациентов при нормоТГ (таблица 2) в 3 гр. обнаружена более низкая доля ЛППС по сравнению со 2 гр. ($p<0,05$) и более высокое процентное содержание ЛППВ по сравнению с 1 гр. ($p<0,02$). Различий в субфракционном спектре ЛНП в трех гр. при нормоТГ выявлено не было. При ГТГ были обнаружены более низкие доли ЛППВ ($p<0,05$) и ЛППА ($p<0,04$) во 2 гр. по сравнению с 1 гр., и имела место тенденция к более высокой доле ЛНП2. При этом выявлено более высокое процентное содержание мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 ($p<0,03$ и $p<0,04$, соответственно).

Пациенты каждой из трех гр., различающихся по степени стенозов КА (0–20%, 21–70%, >70%) были разделены на подгруппы в зависимости от уровня ТГ в сыворотке крови: подгруппа с нормальным уровнем ТГ <1,7 ммоль/л (нормоТГ) и подгруппа с повышенном уровне ТГ в крови $\geq 1,7$ ммоль/л (гиперТГ – ГТГ) (таблица 2). В гр. с наименьшим поражением КА (0–20%) при повышенном уровне ТГ в крови доли ЛППА и ЛНП1 ниже, чем при нормальной концентрации ТГ. Очевидно, это связано со сниженным липопротеинлиполизом – гидролизом ТГ под действием фермента липопротеинлипазы. Содержание ЛНП3 в 1 гр. было одинаковым при нормальном и повышенном уровне ТГ. Во 2 и 3 гр. со стенозом КА 21–70% и >70% при повышенном уровне ТГ по сравнению с нормальным уровнем ТГ в сыворотке также обнаружено более низкое содержание подфракций ЛПП – ЛППВ и ЛППА и подфракции ЛНП – крупных частиц ЛНП1. Это, вероятно, также может быть обусловлено более низкой активностью липопротеинлипазы. При этом оказались более высокими доли ЛНП2 и субфракций мелких плотных частиц ЛНП3, что может быть связано с активацией другого фермента, гидролизующего ТГ – печеночной липазы.

Обращает на себя внимание тот факт, что обнаруженные различия – более высокие доли мелких плотных частиц ЛНП при повышенном уровне в крови ТГ – проявляются только при выраженных поражениях КА.

В литературе описана связь между повышенным уровнем ТГ, сопряженным со сдвигом субфракцион-

ного спектра ЛНП в сторону накопления мелких субфракций, с одной стороны, и проявлениями нарушений метаболизма глюкозы, с другой [4]. Для того чтобы выяснить, имеется ли связь нарушений липидного профиля в виде ГТГ и наличия мелких плотных частиц ЛНП с ИР и хроническим воспалением, и зависит ли она от ст. поражения КА, у обследованных пациентов были определены уровень вЧСРБ и показатели инсулин-зависимой утилизации глюкозы клетками. Согласно полученным данным, уровень вЧСРБ оказался выше в 3 гр. больных с наиболее выраженными стенозами КА по сравнению со 2 гр. — $9,1 \pm 11,61$ vs $3,4 \pm 6,24$ мг/л; ($p < 0,05$). Это согласуется с данными о том, что умеренно повышенный уровень вЧСРБ является маркером хронического вялотекущего воспаления, характерного для атеросклероза [15]. У пациентов с наибольшей ст. поражения КА (3 гр.) при одном и том же уровне инсулина обнаружена более высокая концентрация глюкозы по сравнению с лицами со стенозом КА 0–20% (1 гр.): $6,3 \pm 2,10$ vs $5,5 \pm 0,60$ ммоль/л ($p < 0,05$), и выявлена тенденция к более высокому индексу ИР НОМА-IR — $4,4 \pm 4,53$ vs $2,8 \pm 2,64$ ($0,1 < p < 0,05$). Выявленные различия в концентрации глюкозы и индекса ИР в гр. пациентов с разной ст. поражения КА свидетельствуют о сниженной утилизации глюкозы в гр. с наибольшим поражением КА; это согласуется с данными исследований о том, что ФР развития КБС является не только клинически явный сахар-

ный диабет (СД), но и бессимптомные, скрытые нарушения углеводного обмена [16].

В заключение следует отметить, что для характеристики спектра липопротеинов, в т. ч. ЛНП, используют различные методы, включая ультрацентрифугирование в градиенте солевой плотности, электрофорез в градиентном полиакриламидном геле, ядерный магнитный резонанс [17–19]. Однако применение этих методов в клинических целях затруднено, т. к. требуется дорогостоящее оборудование и реактивы, а также длительное время для выполнения анализов. В настоящее время разработан метод электрофореза высокого разрешения при использовании готовых трубочек с полиакриламидным гелем [20], позволяющий разделить не только фракции отдельных классов липопротеинов, но и их субфракции, в т. ч. и субфракции ЛНП, по размеру и заряду частиц (Липопринт ЛНП система).

Таким образом, полученные данные при исследовании субфракционного спектра липопротеинов с использованием “Липопринт-системы” у пациентов с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом позволили выявить связь мелких плотных частиц ЛНП со ст. стенозов КА и уровнем в крови ТГ, а также ФР КБС такими, как вЧСРБ и показатели углеводного обмена. Иными словами, сочетание повышенного уровня ТГ со значительным количеством мелких плотных частиц ЛНПЗ может рассматриваться как дополнительный фактор и маркер высокой степени поражения КА.

Литература

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III) Circulation 2002; 106: 3143–421.
2. Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (Vth ed.) M 2012. Committee of Russian Cardiology Society experts. Russ J Cardiol 2012; 4: 32 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М 2012. Комитет экспертов РКО. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (Приложение № 1): 32 с.
3. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. Circulation 2004; 109: 2–7.
4. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002; 43: 1363–79.
5. Kwiterovich PO, Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol 2002; 90 (8A): 30i–47.
6. Kathiresan S, Orvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 113: 20–9.
7. Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. Small dense LDL particles – a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. Lipids Health Dis 2011; 10: 21–7.
8. Koba S, Yokota Y, Hirano T, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2008; 15 (5): 250–60.
9. Oravec S., Dukat A., Gavornik P., et al. Atherogenic normolipidemia – a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. Neuro Endocrinol Lett 2011; 32 (3): 317–321.
10. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). JACC 2011; 58: 364–74.
11. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. Am J Cardiol 1999; 83: 13F–6.
12. Kannel WB, Vassan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. Curr Opin Cardiol 2009; 24 (4): 345–50.
13. Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. Am Heart J 2002; 144: 1026–35.
14. Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. Lipids 2006; 41 (7): 647–54.
15. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med 2004; 35: 2599–610.
16. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–44.
17. Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. Atherosclerosis 2009; 205: 342–8.
18. Varady KA, Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis. Lipids 2011; 46 (12): 1163–7.
19. Banuls C, Bellod L, Jover A, et al. Comparability two different polyacrylamide gel electrophoresis methods for the classification of LDL pattern type. Clin Chim Acta 2012; 413 (1–2): 251–7.
20. Hoefner DM, Hodel SD, O’Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. Clin Chem 2001; 47 (2): 266–74.