

Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Тюрина А. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Разова О. А., Покровский С. Н.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение связи липопротеина(а) [Лп(а)] и фенотипов апобелка(а) [apo(a)] с наличием атеросклероза разной локализации и сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе.

Материал и методы. В одномоментное одноцентровое исследование включены 819 пациентов >18 лет с имеющимися данными инструментального обследования коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей (АНК). Атеросклероз считали значимым при наличии бляшки, сужающей просвет хотя бы одной магистральной артерии более чем на 50% по диаметру по данным дуплексного сканирования сонных артерий, АНК, коронарографии. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Лп(а) и фенотипа apo(a): группа 1 — Лп(а) <30 мг/дл и высокомолекулярный фенотип apo(a) (n=314), группа 2 — Лп(а) <30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип (НМФ) apo(a) (n=122), группа 3 — Лп(а) ≥30 мг/дл и высокомолекулярный фенотип apo(a) (n=126), группа 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ apo(a) (n=257). В сыворотке крови всех пациентов были определены концентрации липидов, Лп(а) и проведено фенотипирование apo(a).

Результаты. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследованной выборке по мере увеличения концентрации Лп(а) и наличия НМФ apo(a) от группы 1 до группы 4 доля лиц без значимого атеросклероза снижалась — 58, 36, 29 и 20%, соответственно, а частота мультифокального атеросклероза нарастала — 16, 34, 44 и 45%, соответственно. НМФ apo(a) при Лп(а) <30 мг/дл (группа 2) ассоциировался с наличием мультифокального атеросклероза с отношением шансов (OR — odds ratio) 2,6; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,6-4,3 (p<0,01), тогда как гиперлиппротеидемия(а) (концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл) ассоциировалась с 4-кратным увеличением шанса наличия мультифокального атеросклероза (группы 3 и 4) при сравнении с группой 1 — OR 4,0; 95% ДИ: 2,5-6,4 (p<0,01) и OR 4,0; 95% ДИ: 2,7-5,9 (p<0,01), соответственно. Независимая ассоциация уровня Лп(а) и НМФ apo(a) с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) подтверждена по данным логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа,

статуса курения, ожирения. Шансы наличия коронарного, каротидного, мультифокального атеросклероза и ИМ в анамнезе были наивысшими при сочетании гиперлиппротеидемии(а) и НМФ apo(a): OR 4,5; 95% ДИ: 3,0-6,8 (p<0,01), OR 3,5; 95% ДИ: 2,2-5,6 (p<0,01), OR 10,9; 95% ДИ: 5,8-20,5 (p<0,01), OR 2,9; 95% ДИ: 2,0-4,2 (p<0,01), соответственно. Значимой связи между уровнем Лп(а), НМФ apo(a) с ишемическим инсультом в анамнезе выявлено не было.

Заключение. Гиперлиппротеидемия(а) и НМФ apo(a) ассоциированы со значимым атеросклерозом коронарных, сонных артерий и АНК, с наличием изолированного и мультифокального атеросклероза и перенесенным ИМ независимо ни от классических факторов риска, ни друг от друга. Выявлена ассоциация НМФ apo(a) с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесенным ИМ, но не с ишемическим инсультом независимо от уровня Лп(а).

Ключевые слова: липопротеид(а), фенотип апобелка(а), атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, коронарный атеросклероз, каротидный атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, периферический атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/09-2025

Рецензия получена 22/09-2025

Принята к публикации 17/02-2026



Для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Тюрина А. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Разова О. А., Покровский С. Н. Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4574. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4574. EDN: TDWJGN

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n@ntmoyan.ru

[Тмоян Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Тюрина А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia.

Hyperlipoprotein(a) and the low-molecular-weight apoprotein(a) phenotype in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications

Tmoyan N. A., Afanasyeva O. I., Yezhov M. V., Tyurina A. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Razova O. A., Pokrovsky S. N.
Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To study the association between lipoprotein(a) [Lp(a)] and apoprotein(a) [apo(a)] phenotypes with atherosclerosis of various locations and a history of cardiovascular events.

Material and methods. This cross-sectional, single-center study included 819 patients over 18 years of age with available paraclinical data on the coronary, carotid, and lower extremity arteries (LEA). Atherosclerosis was considered significant with stenosis of at least one main artery by more than 50%, as determined by carotid duplex ultrasound, LEA, and coronary angiography. Patients were divided into 4 following groups depending on their Lp(a) level and apo(a) phenotype: group 1 — Lp(a) <30 mg/dL and high-molecular-weight apo(a) phenotype (n=314); group 2 — Lp(a) <30 mg/dL and low-molecular-weight (LMW) apo(a) phenotype (n=122); group 3 — Lp(a) ≥30 mg/dL and high-molecular-weight apo(a) phenotype (n=126); group 4 — Lp(a) ≥30 mg/dL and LMW apo(a) (n=257). In all patients, serum lipid and Lp(a) concentrations were determined, and apo(a) phenotyping was performed.

Results. The study groups were comparable by age and sex. In the studied sample, as the concentration of Lp(a) and LMW apo(a) increased from group 1 to group 4, the proportion of individuals without significant atherosclerosis decreased (58, 36, 29 and 20%, respectively), and multifocal atherosclerosis incidence increased (16, 34, 44 and 45%, respectively). LMW apo(a) with Lp(a) <30 mg/dl (group 2) was associated with multifocal atherosclerosis with an odds ratio (OR) of 2,6 (95% confidence interval (CI): 1,6-4,3 (p<0,01)), while hyperlipoproteinemia(a) (Lp(a) concentration ≥30 mg/dL) was associated with a 4-fold increase in the odds of multifocal atherosclerosis (groups 3 and 4) when compared with group 1 — OR 4,0; 95% CI: 2,5-6,4 (p<0,01) and OR 4,0; 95% CI: 2,7-5,9 (p<0,01), respectively. Independent association of Lp(a) and LMW apo(a) levels with atherosclerotic cardiovascular diseases and history of myocardial infarction (MI) was confirmed by logistic regression analysis including age, sex, hypertension, type 2 diabetes, smoking status, and obesity in the model. The odds of coronary, carotid, and multifocal atherosclerosis and history of MI were highest with a combination of hyperlipoproteinemia(a) and LMW apo(a) as follows: OR 4,5; 95% CI:

3,0-6,8 (p<0,01), OR 3,5; 95% CI: 2,2-5,6 (p<0,01), OR 10,9; 95% CI: 5,8-20,5 (p<0,01), OR 2,9; 95% CI: 2,0-4,2 (p<0,01), respectively. No significant association was found between Lp(a) and LMW apo(a) levels with a history of ischemic stroke.

Conclusion. Hyperlipoproteinemia(a) and LMW apo(a) are associated with significant coronary, carotid and LEA atherosclerosis, with isolated and multifocal atherosclerosis and a history of MI, independent of both conventional risk factors and each other. LMW apo(a) was associated with atherosclerotic cardiovascular disease and a history of MI, but not with ischemic stroke, regardless of Lp(a) levels.

Keywords: lipoprotein(a), apoprotein(a) phenotype, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary atherosclerosis, carotid atherosclerosis, lower extremity artery atherosclerosis, peripheral atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Tmoyan N. A.* ORCID: 0000-0002-3617-9343, Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Afanasyeva M. I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Razova O. A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: n@ntmoyan.ru

Received: 04/09-2025

Revision Received: 22/09-2025

Accepted: 17/02-2026

For citation: Tmoyan N. A., Afanasyeva O. I., Yezhov M. V., Tyurina A. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Razova O. A., Pokrovsky S. N. Hyperlipoprotein(a) and the low-molecular-weight apoprotein(a) phenotype in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4): 4574. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4574. EDN: TDWJUN

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерий нижних конечностей, apo(a) — апобелок(а), АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ВМФ — высокомолекулярный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ — низкомолекулярный фенотип, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов), HR — hazard ratio (отношение рисков), KIV — крингл IV типа.

Введение

Липопротеин(а) (Лп(а)) представляет собой частицу, подобную липопротеину низкой плотности (ЛНП), в которой апобелок В связан с уникальным апобелком(а) (apo(a)) [1]. Apo(a) имеет структуры из 80 аминокислотных последовательностей, так называемые "кринглы", присутствующие в ряде человеческих белков. В частности, apo(a) состоит из множественных копий кринглов IV типа (KIV), аналогичных таковым у плазминогена, и одного крингла V типа, за которым следует неактивный сериновый протеазный домен [2]. В зависимости от минимальных различий в аминокислотной последовательности, домен KIV apo(a) подразделяется на подтипы, обозначаемые цифрами от 1 до 10.

KIV1 и KIV3-10 всегда представлены в единственной копии, тогда как KIV2 может повторяться разное количество раз. Аллели гена *LPA* кодируют от 1 до 34 повторов KIV2, что приводит к образованию изоформ apo(a), содержащих от 10 до 43 KIV-подобных доменов. Полиморфизм гена *LPA* напрямую определяет размер изоформы apo(a) и, соответственно, уровень Лп(а) в плазме крови. Имеется обратная зависимость между концентрацией Лп(а) и размерами изоформы apo(a): наличие у человека низкомолекулярных изоформ (10-22 повторов KIV2) ассоциированы с концентрацией Лп(а) в 4-5 раз выше по сравнению с индивидуумами, имеющими высокомолекулярные изоформы (>22 повторов KIV2) [2]. Однако взаимосвязь между изофор-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Повышенный уровень липопротеида(а) является значимым генетическим фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.
- Низкомолекулярный фенотип апоБелка(а) ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апоБелка(а) независимо ассоциированы с наличием стенозирующего коронарного, каротидного атеросклероза и атеросклероза артерий нижних конечностей, как изолированного, так и при их мультифокальном поражении.

Key messages

What is already known about the subject?

- Elevated lipoprotein(a) levels are a significant genetic risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease.
- The low molecular weight apoprotein(a) phenotype is associated with an increased risk of coronary artery disease.

What might this study add?

- Hyperlipoprotein(a) and the low molecular weight apoprotein(a) phenotype are independently associated with stenotic coronary, carotid, and lower extremity artery atherosclerosis, both isolated and in multifocal lesions.

мой апо(а) и концентрацией Лп(а) является сложной, нелинейной и дополнительно регулируется функциональными однонуклеотидными полиморфизмами. Уровень Лп(а) в крови у разных людей может различаться более чем в 1000 раз — от <0,1 до >300 мг/дл [3]. Лп(а) обладает проатерогенным, провоспалительным и протромботическим свойствами и считается важным фактором риска атеросклеротических (АССЗ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Повышенная концентрация Лп(а) является значимым генетическим фактором риска ССЗ независимо от уровня холестерина (ХС) ЛНП [4]. Повышенная концентрация Лп(а) также ассоциирована с повышенным риском смерти в общей популяции [5]. В многонациональном исследовании показано, что низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо(а) встречался чаще у пациентов с ишемической болезнью сердца во всех 6 изученных этнических группах [6]. В нашем раннем исследовании доказана связь НМФ апо(а) с тяжестью коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда (ИМ) [7]. В недавнем крупном исследовании была показана связь Лп(а) с тяжестью коронарного атеросклероза независимо от уровня ХС ЛНП [8]. В этом и во многих других исследованиях не оценивались изоформы апо(а), которые могут повлиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза.

Цель исследования — изучение связи Лп(а) и фенотипов апо(а) с наличием атеросклероза разной локализации в отдельности, при их сочетании и с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 819 пациентов >18 лет, проходившие обследование в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России,

подписавшие информированное согласие для участия в исследовании. Критерии невключения: острый коронарный синдром, инфекционно-воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; системные заболевания соединительной ткани; хроническая болезнь почек IV или V стадии; выраженная дисфункция щитовидной железы (тиреотропный гормон в 2 раза ниже нижней границы нормы или в 2 раза выше верхней границы нормы); острый гепатит, цирроз печени; терапия, способная влиять на уровень Лп(а) (аферез, никотиновая кислота, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9, глюкокортикоиды, половые гормоны). Исследование было одобрено независимым Этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (протокол № 287 от 20.02.2023г).

У всех пациентов был собран анамнез, проведено физикальное обследование, оценены факторы риска атеросклероза (пол, возраст, отягощенная наследственность, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, гиперлипидемия), сопутствующие заболевания и терапия. Отягощенная наследственность определялась при наличии в анамнезе ИМ или нестабильной стенокардии или ишемического инсульта (ИИ) у родственников первой степени родства (у мужчин в возрасте до 55 лет, у женщин до 60 лет). АГ диагностировалась при уровне систолического ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст. при повторных измерениях или если больной принимал антигипертензивные препараты при установленном диагнозе. Статус курения оценивали как никогда не курившие и курение в прошлом/курение в настоящее время, вне зависимости от количества сигарет. СД 2 типа диагностировали при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или через 2 ч после приема внутрь 75,0 г глюкозы — $\geq 11,1$ ммоль/л или при уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$, а также если больной принимал гипогликемические препараты при установленном диагнозе. Всем больным определяли индекс массы тела как отношение массы тела в кг к росту, выраженному в м². Если

Таблица 1

Общая характеристика исследованных пациентов

Показатель	Группа 1, Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314)	Группа 2, Лп(а) <30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=122)	Группа 3, Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126)	Группа 4, Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	58 [49; 65]	60 [51; 64]	60 [54; 66]	58 [50; 67]
Мужчины, n (%)	200 (64)	86 (70)	87 (69)	179 (70)
АГ, n (%)	187 (60)	82 (67)	87 (69)	185 (72)**
СД 2 типа, n (%)	56 (18)	12 (10)*	28 (22)	40 (16)
Ожирение, n (%)	106 (34)	28 (23)*	32 (25)	62 (24)*
Курение, n (%)	129 (41)	58 (48)	73 (58)**	129 (50)*
Отягощенная наследственность, n (%)	73 (23)	48 (39)**	32 (25)	77 (30)
ИМ, n (%)	90 (29)	62 (51)**	59 (47)**	139 (54)**
ИИ, n (%)	35 (11)	10 (8)	15 (12)	26 (10)
Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	5,9 [4,7; 6,8]	6,5 [5,5; 7,3]**	5,5 [4,7; 6,4]	5,8 [4,5; 7,0]
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,6 [1,3; 2,4]	2,0 [1,4; 2,9]**	1,8 [1,2; 2,4]	1,7 [1,2; 2,4]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,7 [2,8; 4,4]	4,1 [3,4; 5,0]**	3,4 [2,7; 4,4]	3,7 [2,7; 4,8]
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,6 [2,6; 4,4]	4,1 [3,3; 4,9]**	3,0 [2,2; 4,0]**	3,1 [2,0; 4,2]**
Лп(а), мг/дл, Ме [Q25; Q75]	14 [8; 20]	16 [11; 24]**	51 [39; 77]**	73 [48; 101]**
Статины, n (%)	145 (46)	54 (44)	87 (69)**	175 (68)**
Без атеросклероза, n (%)	181 (58)	44 (36)**	36 (29)**	52 (20)**
Изолированный атеросклероз, n (%)	81 (26)	36 (30)	34 (27)	91 (35)*
МФА, n (%)	52 (16)	42 (34)**	56 (44)**	114 (45)**
Коронарный атеросклероз, n (%)	121 (39)	76 (62)**	77 (61)**	189 (74)**
Каротидный атеросклероз, n (%)	52 (17)	34 (28)*	44 (35)**	97 (38)**
Атеросклероз АНК, n (%)	32 (10)	20 (16)	42 (33)**	67 (26)**

Примечание: количественные показатели представлены в виде медианы [интерквартильный интервал], категориальные данные — абсолютное количество (%); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с группой 1. АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апобелка(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апобелка(а), СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС Лп(а).

индекс массы тела ≥ 30 кг/м², регистрировали ожирение. Если у пациента концентрация общего ХС $\geq 5,2$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов (ТГ) был $\geq 2,3$ ммоль/л, регистрировали гиперлипидемию. ИМ в анамнезе регистрировали при наличии выписного эпикриза, подтверждающего госпитализацию в стационар в связи с острым ИМ в анамнезе и/или наличия очагово-рубцовых изменений при регистрации электрокардиограммы и/или наличия зон локальной нарушенной сократимости при эхокардиографии. ИИ в анамнезе регистрировали при наличии выписного эпикриза, подтверждающего госпитализацию в стационар в связи с острым ИИ и/или наличия зон пост-ишемических кистозно-глиозных изменений по данным магнитно-резонансной томографии.

Всем больным выполнено дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование и ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей (АНК) с определением лодыжечно-плечевого индекса и коронарография.

Атеросклероз считали значимым при наличии бляшки, сужающей просвет хотя бы одной магистральной артерии более чем на 50% по диаметру по данным дуплексного сканирования сонных, АНК, коронарографии. Изолированный атеросклероз диагностировался при значимом атеросклеротическом поражении одного

сосудистого бассейна (коронарного или каротидного или АНК). При значимом атеросклеротическом поражении ≥ 2 бассейнов диагностировали мультифокальный атеросклероз (МФА).

У всех пациентов определяли концентрацию общего ХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой плотности ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect С-8000 (Abbott, США). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего ХС, входящий в состав Лп(а) по формуле:

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} (\text{ммоль/л}) = \text{ХС ЛНП} (\text{ммоль/л}) - \text{Лп(а)} (\text{мг/дл}) \times 0,0078,$$

где ХС ЛНП_{корр} — уровень ХС ЛНП, скорректированный по уровню Лп(а) [4]. Концентрацию Лп(а) измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа у всех пациентов. Всем пациентам проведено фенотипирование апо(а) методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а). В зависимости от подвижности полос выделяли: НМФ апо(а), имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью $\geq S2$ (молекулярный вес ≤ 580 кДа); высокомолекулярный фенотипы (ВМФ)

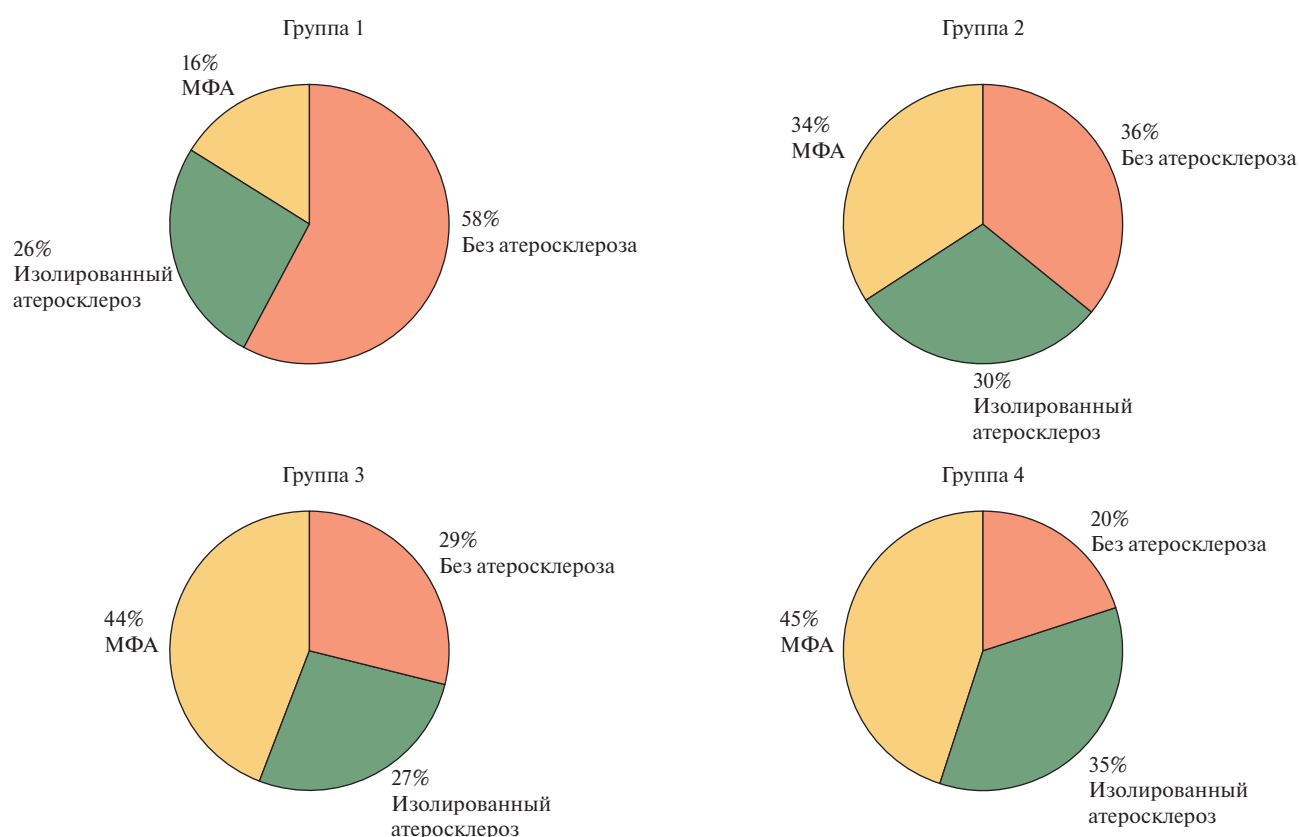


Рис. 1 Частота и тип атеросклеротического поражения в различных группах.
Примечание: МФА — мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2

Шанс выявления АССЗ в различных группах

Показатель	Группа 1, Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314)	Группа 2, Лп(а) <30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=122)	Группа 3, Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126)	Группа 4, Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257)
Изолированный атеросклероз	1	1,2 (0,8-1,9) p=0,4	1,1 (0,7-1,7) p=0,8	1,6 (1,1-2,3) p=0,01
МФА	1	2,6 (1,6-4,3) p<0,01	4,0 (2,5-6,4) p<0,01	4,0 (2,7-5,9) p<0,01
Коронарный атеросклероз	1	2,6 (1,7-4,1) p<0,01	2,5 (1,6-3,8) p<0,01	4,4 (3,1-6,3) p<0,01
Каротидный атеросклероз	1	1,9 (1,2-3,2) p<0,01	2,7 (1,7-4,3) p<0,01	3,1 (2,1-4,5) p<0,01
Атеросклероз АНК	1	1,7 (0,9-3,2) p=0,08	4,4 (2,6-7,4) p<0,01	3,1 (2,0-4,9) p<0,01
ИМ	1	2,6 (1,7-4,0) p<0,01	2,2 (1,4-3,4) p<0,01	2,9 (2,1-4,1) p<0,01
ИИ	1	0,7 (0,3-1,5) p=0,4	1,1 (0,6-2,1) p=0,8	0,9 (0,5-1,5) p=0,7

Примечание: данные представлены в виде OR (95% ДИ) при сравнении с группой 1. АНК — артерии нижних конечностей, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апобелка(а), ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апобелка(а), OR — odds ratio (отношение шансов).

апо(а), имеющие полосы апо(а) с подвижностью <S2 (молекулярный вес >580 кДА) [7].

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Лп(а) и фенотипа апо(а): группа 1 — Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314), группа 2 — Лп(а) <30 мг/дл

и НМФ апо(а) (n=122), группа 3 — Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126), группа 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257).

Описательная статистика непрерывных количественных переменных представлена в виде медианы и интер-

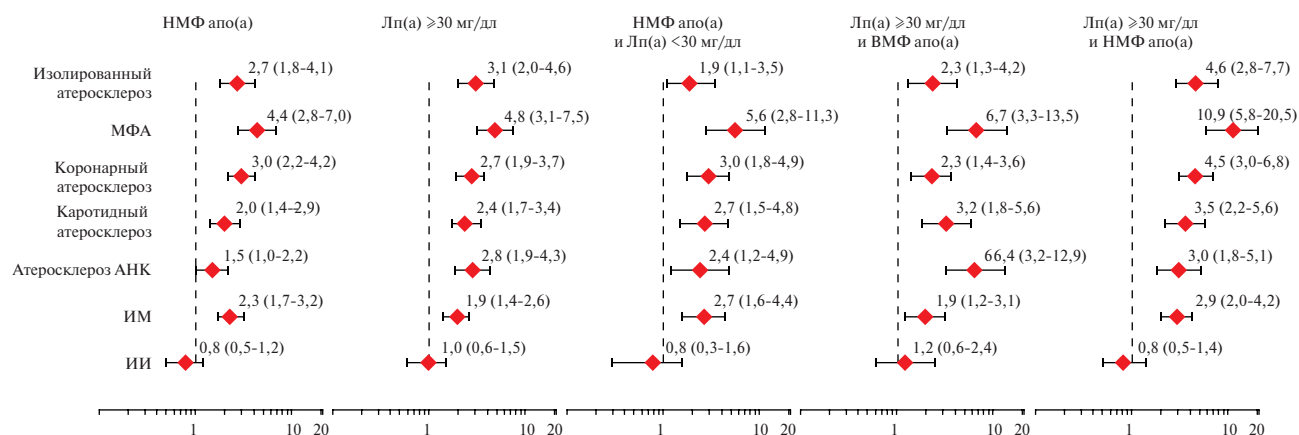


Рис. 2 Шанс выявления АССЗ по данным логистического регрессионного анализа.

Примечание: данные представлены в виде OR (95% ДИ) при сравнении с группой 1. Шкала логарифмическая. В логистический регрессионный анализ были включены следующие параметры: возраст, пол, АГ, СД, статус курения, ожирение. АГ — артериальная гипертония, АНК — артерии нижних конечностей, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ВМФ апо(a) — высокомолекулярный фенотип апобелка(a), ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(a) — липопротеин(a), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ апо(a) — низкомолекулярный фенотип апобелка(a), СД — сахарный диабет, OR — odds ratio (отношение шансов).

квартильного размаха — Me (Q25; Q75). Аналитическую статистику выполняли с использованием теста Манна-Уитни. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Для оценки значимости связи изучаемых параметров с наличием АССЗ в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии, в модель включали факторы риска, продемонстрировавшие связь при однофакторном корреляционном анализе. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 1). АГ чаще выявлена в группе 4, СД 2 типа — в группе 2. Пациенты с повышенным уровнем Лп(a) (группы 3 и 4) чаще курили, чем лица с уровнем Лп(a) <30 мг/дл. ИМ в анамнезе выявлен чаще в группах 2, 3 и 4 по сравнению с группой 1. Группы не различались по частоте выявления ИИ в анамнезе.

В исследованной выборке по мере увеличения концентрации Лп(a) и наличия НМФ апо(a) доля лиц без значимого атеросклероза снижалась, а частота МФА нарастала (рисунок 1).

НМФ апо(a) при Лп(a) <30 мг/дл (группа 2) ассоциировался с 2,5-кратным увеличением наличия МФА, тогда как гиперлипопротеидемия(a) (концентрация Лп(a) ≥30 мг/дл) ассоциировалась с 4-кратным увеличением наличия МФА (группы 3 и 4) по сравнению с группой 1 (таблица 2). Шансы наличия коронарного и каротидного атеросклероза, а также ИМ в анамнезе были наивысшими при сочетании

гиперлипопротеидемии(a) и НМФ апо(a). OR стенозирующего атеросклероза АНК было наивысшим в группе 3 и составило 4,4 (95% ДИ: 2,6-7,4), $p < 0,01$.

При проведении логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, АГ, СД 2 типа, статуса курения, ожирения, повышенная концентрация Лп(a) и НМФ апо(a) как в отдельности, так и при их сочетании независимо ассоциировались с АССЗ и ранее перенесенным ИМ (рисунок 2).

Обсуждение

Примерно треть населения мира умирает от АССЗ, причем многие — преждевременно. Эти заболевания являются основной причиной смерти в глобальном масштабе [9]. По данным регистра КАММА (международный Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии) у пациентов с ишемической болезнью сердца и МФА частота больших сердечно-сосудистых осложнений за 1 год составила 8,8% [10]. По данным регистра КАММА у 95,6% пациентов с ишемической болезнью сердца диагностировался МФА, из них у более 40% поражение ≥3 сосудистых бассейнов [11]. Выявление новых факторов риска ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний представляет собой важнейшее направление современной профилактической медицины. Расширение спектра известных предикторов позволяет совершенствовать алгоритмы стратификации индивидуального риска, что особенно актуально для пациентов с промежуточным риском, у которых традиционные шкалы (например, SCORE 2 — Systematic COronary Risk Evaluation; для

лиц 40-69 лет), демонстрируют ограниченную прогностическую ценность. Значительный вклад в развитие ССЗ вносит повышенный уровень Лп(а). Лп(а) структурно схож с ЛНП, также имеет в своем составе апобелок В100. Отличительной чертой Лп(а) является наличие апо(а), который имеет высокую степень гомологии с молекулой плазминогена. Эти структурные особенности привели к широко принятым гипотезам о том, что Лп(а) обладает как атерогенными, так и тромбогенными свойствами. Согласно последним консенсусным заявлениям профессиональных сообществ США и Европы, Лп(а) описывается как "провоспалительный" и связанный с "атерогенезом" липопротеин [12, 13]. Однако некоторые эксперты отмечают, что роль Лп(а) в атерогенезе остается неясной [14]. Например, концентрация Лп(а) не ассоциируется с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [15]. Существуют противоречивые данные о связи повышенного уровня Лп(а) с кальцинозом коронарных артерий [16, 17]. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют значимую связь между повышенным уровнем Лп(а), НМФ апо(а) и наличием атеросклероза различной локализации и перенесенным ранее ИМ. Результаты согласуются с многочисленными исследованиями, подтверждающими роль Лп(а) как независимого фактора риска АССЗ. Крупное проспективное исследование по данным британского биобанка подтвердило выраженную связь между уровнем Лп(а) и различными ССЗ [18]. В проспективном когортном исследовании с участием 460506 человек среднего возраста из UK Biobank изучалась ассоциация между уровнем Лп(а) и возникновением АССЗ. За период наблюдения (медиана 11,2 года) АССЗ развились у 22401 (4,9%) участника. Медиана концентрации Лп(а) составила 19,6 нмоль/л. Наблюдалась линейная зависимость между уровнем Лп(а) и риском АССЗ: отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,11 (95% ДИ: 1,10-1,12) на каждые 50 нмоль/л повышения уровня Лп(а). Уровень Лп(а) ≥ 150 нмоль/л ассоциировался с развитием АССЗ с HR 1,50 (95% ДИ: 1,44-1,56) для лиц без предшествующих АССЗ и HR 1,16 (95% ДИ: 1,05-1,27) у пациентов с АССЗ [18]. В проведенном в США исследовании, включавшем 22966 пациентов, показана положительная связь между концентрацией Лп(а) и тяжестью коронарного атеросклероза независимо от уровня ХС ЛНП [8]. Авторы делают вывод, что влияние Лп(а) может быть более значительным для прогрессирования атеросклеротической бляшки до значимого, чем для первоначального формирования нестенозирующей бляшки. Крупный метаанализ 75 эпидемиологических исследований с участием 957253 человек показал, что HR смерти от всех причин при сравнении верхнего и нижнего терцилей уровня Лп(а) составило 1,09 (95% ДИ: 1,01-1,18) в общей популяции и 1,18 (95% ДИ: 1,04-1,34) у пациентов с ССЗ [19]. В этом

анализе была показана линейная зависимость между уровнем Лп(а) и повышенным риском ССЗ: каждое увеличение концентрации Лп(а) на 50 мг/дл ассоциировалось с повышением риска смерти от ССЗ на 31% в общей популяции и на 15% у пациентов с ССЗ. В исследовании, проведенном в России, было показано, что уровень Лп(а) у пациентов с МФА был в 5 раз выше, чем у лиц без атеросклеротического поражения сосудов [20].

Ранее была выявлена ассоциация НМФ апо(а) с тяжестью коронарного атеросклероза и ИМ [7]. В настоящем исследовании продемонстрирована взаимосвязь более атерогенного НМФ апо(а) с различными АССЗ. Кроме того, показано, что частота МФА, коронарного, каротидного атеросклероза и ранее перенесенного ИМ выше в группе пациентов при сочетании гиперлипидемии(а) и наличии НМФ апо(а). ОР как изолированного атеросклероза, так и МФА, а также коронарного, каротидного атеросклероза и ИМ в анамнезе был наивысшим при сочетании гиперлипидемии(а) и наличии НМФ апо(а).

Существует обратная зависимость между концентрацией Лп(а) в плазме и изоформой апо(а). Более короткие изоформы апо(а), содержащие небольшое количество повторов KIV2 синтезируются и секретируются быстрее, чем более крупные молекулы апо(а), что приводит к более высоким концентрациям Лп(а) в плазме крови [21]. По оценкам, до 20% людей во всем мире имеют уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл, а очень высокая концентрация Лп(а) >180 мг/дл встречается у 1% населения [22]. В европейских популяциях распространенность повышенного уровня Лп(а), определяемого как концентрация ≥ 30 мг/дл составляет 26,4% в Германии, 15,9% в Финляндии, 19,2% в Греции [23-25]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), среди 8461 пациента 25-64 лет распространенность уровня Лп(а) ≥ 30 мг/дл составила 22,1% [26]. В литературе отсутствуют данные о распространенности различных фенотипов апо(а). Особенностью настоящего исследования является одновременное определение изоформ апо(а) и концентрации Лп(а), где показана независимая от уровня Лп(а) связь НМФ апо(а) с наличием атеросклероза различной локализации и ИМ.

Данные, опубликованные в последние годы, показали, что повышенный уровень Лп(а) можно рассматривать как фактор риска ИИ. Крупный метаанализ 41 исследования, включающий 7874 пациентов с ИИ и 32138 пациентов контрольной группы, показал значимую связь между повышенным уровнем Лп(а) и ИИ (стандартизированная средняя разница 0,76; 95% ДИ: 0,53-0,99) [27]. Эпидемиологические исследования подтвердили положительную корреляцию между повышенным уровнем Лп(а) и возникновением или рецидивом cerebro-

васкулярных событий у взрослых [28]. В настоящем исследовании не удалось выявить связь между уровнем Лп(а), фенотипами апо(а) и ранее перенесенным ИИ, что вероятнее всего, связано с небольшим количеством пациентов с ИИ в данной выборке. В нашей предыдущей работе была показана связь повышенного уровня Лп(а) с ИИ и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий [29].

Заключение

Гиперлипопротеидемия(а) и НМФ апо(а) ассоциированы со значимым атеросклерозом коронарных

сонных артерий и АНК, с наличием изолированного и МФА и перенесенным ИМ независимо ни от классических факторов риска, ни друг от друга. Выявлена ассоциация НМФ апо(а) с АССЗ и перенесенным ИМ, но не с ранее перенесенным ИИ независимо от уровня Лп(а). При оценке шанса выявления АССЗ необходимо учитывать как уровень Лп(а), так и фенотипы апо(а).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Afanasieva OI, Arefieva TI, Tyurina AV, et al. Lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins — association with recurrent nonfatal myocardial infarction in patients with early manifestation of coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):29-37. (In Russ.) Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Тюрина А.В. и др. Липопротеид(а) и триглицерид-богатые липопротеиды — ассоциация с повторным нефатальным инфарктом миокарда у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):29-37. doi:10.17116/Cardiobulletin20241901129.
- Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
- Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV. The Role of Lipoprotein(a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerosis. *Kardiologija*. 2018;58(6):70-8. (In Russ.) Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70-8. doi:10.18087/cardio.2018.6.10135.
- Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496-517. doi:10.1515/cclm-2019-1253.
- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2760-70. doi:10.1093/eurheartj/ehy902.
- Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(10):1214-26. doi:10.1161/01.atv.12.10.1214.
- Afanasieva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Low Molecular Weight Apolipoprotein(a) Phenotype Rather Than Lipoprotein(a) Is Associated With Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:843602. doi:10.3389/fcvm.2022.843602.
- Clarke SL, Huang RDL, Hilliard AT, et al; VA Million Veteran Program. Genetically predicted lipoprotein(a) associates with coronary artery plaque severity independent of low-density lipoprotein cholesterol. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(2):116-27. doi:10.1093/eurjpc/zwae271.
- Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023;44(45):4752-67. doi:10.1093/eurheartj/ehad583.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Real-world data on managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the 12-month international clinical registry of patients with identified multifocal atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (КАММА). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6152. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) (наблюдение — 12 месяцев). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6152. doi:10.15829/1560-4071-2025-6152.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5837. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5837. doi:10.15829/1560-4071-2024-5837.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European

- Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
14. Langsted A, Nordestgaard BG. Value of Genetic Testing for Lipoprotein(a) Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(2):e003737. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003737.
 15. Raitakari O, Karttunen N, Pahkala K, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. *Circulation*. 2023;147(1):23-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667.
 16. Garg PK, Guan W, Karger AB, et al. Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(2):154-60. doi:10.1016/j.jcct.2020.06.002.
 17. Jackson CL, Garg PK, Guan W, et al. Lipoprotein(a) and coronary artery calcium in comparison with other lipid biomarkers: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4): 538-48. doi:10.1016/j.jacl.2023.06.002.
 18. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
 19. Amir M, Raeisi-Dehkordi H, Verkaar AJCF, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(5):485-99. doi:10.1007/s10654-022-00956-4.
 20. Klesareva EA, Afanasieva OI, Sherstyuk EE, et al. The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94(4):479-84. (In Russ.) Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Шерстюк Е. Е. и др. Гиперлиппротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):479-84. doi:10.26442/00403660.2022.04.201454.
 21. Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) as underestimated cardiovascular risk factor in Russia. Time to introduce into clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6035. (In Russ.) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Липопротеид(а) — недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Время внедрять в клиническую практику*. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6035. doi:10.15829/1560-4071-2024-6035.
 22. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2022; 16(5):e77-e95. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.007.
 23. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12(Suppl 1):55-9. doi:10.1007/s11789-017-0087-y.
 24. Raitakari O, Kivelä A, Pahkala K, et al. Long-term tracking and population characteristics of lipoprotein (a) in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2022;356:18-27. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.07.009.
 25. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. Lipoprotein (a) and 10-year Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Individuals: A Sex-based Sensitivity Analysis from ATTICA Cohort Study. *Angiology*. 2019;70(9):819-29. doi:10.1177/0003319719854872.
 26. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arch Med Sci*. 2021;19(4):995-1002. doi:10.5114/aoms/131089.
 27. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, et al. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15660. doi:10.1038/s41598-021-95141-0.
 28. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, et al. Lipoprotein (a) and cerebrovascular disease. *J Int Med Res*. 2024; 52(7):3000605241264182. doi:10.1177/03000605241264182.
 29. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Association of lipoprotein (a) with ischemic stroke and stenotic carotid atherosclerosis. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3 2):42 48. (In Russ.) Тмоян Н. А., Ежов М. В., Афанасьева О. И. и др. Связь липопротеида(а) с ишемическим инсультом и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020;120(3 2):42 48. doi:10.17116/jnevro202012003242.