

# Подфракции атерогенных apoB-содержащих липопротеидов у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Афанасьева М. И., Попова А. Б., Ежов М. В.,  
Покровский С. Н.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить связь концентрации липопротеида(а) [Лп(а)], подфракций липопротеидов промежуточной (ЛПП) и низкой (ЛНП) плотности у пациентов с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией (ГХС) с вероятностью диагноза семейной ГХС (СГХС).

**Материал и методы.** В исследование включены 114 пациентов с впервые выявленной тяжелой ГХС (холестерин ЛНП >4,9 ммоль/л), без диагноза ишемической болезни сердца и не получавших гиполипидемическую терапию. Для оценки вероятности диагноза СГХС использовали голландские критерии Dutch Lipid Clinics Network. Показатели липидного спектра определяли ферментативным методом; Лп(а) — методом иммуноферментного анализа; подфракции липопротеидов с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США).

**Результаты.** Все пациенты были разделены согласно голландским критериям на две группы: I — (n=86) с возможной СГХС (3-5 баллов) и II — (n=28) с определенной или вероятной СГХС (≥6 баллов). Пациенты II группы имели более высокие уровни атерогенных apoB100-содержащих липопротеидов относительно пациентов I группы: Лп(а) — 25,6 [5,1; 80,8] и 16,0 [6,2; 33,6] мг/дл (p=0,199), мелких плотных подфракций ЛНП (мЛНП) — 4,0 [2,0; 8,5] и 1,0 [0; 3,0] мг/дл (p<0,001) и ЛПП-С — 37,0±10,7 и 26,6±9,7 мг/дл (p<0,0001). Однофакторный корреляционный анализ выявил положительную связь с наличием СГХС для Лп(а) (r=0,261, p=0,005), ЛПП-А (r=0,212, p=0,024), ЛПП-В (r=0,256, p=0,006), ЛПП-С (r=0,324, p<0,001), крупных подфракций ЛНП-2 (r=0,218, p=0,020), мЛНП (r=0,362, p=0,0001) и обратную связь с холестерином липо-

протеинов высокой плотности (r=-0,174, p=0,012); однако по данным многофакторного анализа независимая связь отмечена только для Лп(а) (r=0,230, p=0,005) и ЛПП-С (r=0,411, p=0,009). Сочетание концентраций Лп(а) ≥30 мг/дл и мЛНП ≥2 мг/дл относительно Лп(а) <30 мг/дл и мЛНП <2 мг/дл, а также Лп(а) ≥30 мг/дл и ЛПП-С ≥30 мг/дл относительно Лп(а) <30 мг/дл и ЛПП-С <30 мг/дл существенно увеличивает вероятность диагностики СГХС — отношение шансов =11,3; (95% доверительный интервал 2,9-43,7) (p<0,001) и отношение шансов =9,0 (95% доверительный интервал 2,3-34,9) (p=0,002), соответственно.

**Заключение.** У больных с определенным и вероятным диагнозом СГХС относительно остальных пациентов с тяжелой ГХС наблюдается повышенная концентрация наиболее атерогенных apoB100-содержащих липопротеидов: Лп(а), ЛПП-С и мЛНП, при этом содержание мЛНП ≥2 мг/дл или ЛПП-С ≥30 мг/дл на фоне гиперлипидемии(а) увеличивает вероятность верификации СГХС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, липопротеид(а), подфракции липопротеидов.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(4): 45–49  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-45-49>

Поступила 31/07-2017

Принята к публикации 09/08-2017

## Subfractions of atherogenic apoB-lipoproteides in patients with severe hypercholesterolemia

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Afanasieva M. I., Popova A. B., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on the relation of lipoproteide (a) (Lpa), subfractions of intermediate density lipoproteides (IDL) and low density lipoproteides (LDL) with the probability of familial hypercholesterolemia diagnosis (FHE).

**Material and methods.** Totally, 114 patients included, with severe hypercholesterolemia (LDL-C >4,9 mM/L), with no known coronary heart disease and not taking hypolipidemic therapy. For the probability assessment of FHE, Dutch Lipid Clinics Network criteria were applied. Lipid profile parameters were measured by enzymatic method; Lpa — by immune enzyme method; lipoproteides subfractions — with the Lipoprint® system (Quantimetrix, USA).

**Results.** All patients were selected to subgroups in accordance with the Dutch criteria: I group — with low FHE probability (3-5 points, n=86) and II — with definite and probable FHE (≥6 points, n=28). Patients from II

group had higher atherogenic apoB100-containing lipoproteides (a) levels — 25,5±27,8 and 16,0±11,5 mg/dL (p=0,014), small dense subfractions of LDL — sdLDL: 2,3±3,7 and 1,1±1,0 mg/dL (p<0,01) and IDL-C — 26,6±9,7 and 37,0±10,7 mg/dL (p<0,0001). Monofactorial analysis revealed positive correlation of FHE presence with Lpa (r=0,261, p=0,005), IDL-A (r=0,212, p=0,024), IDL-B (r=0,256, p=0,006), IDL-C (r=0,324, p<0,001), large subfractions of LDL-2 (r=0,218, p=0,020), sdLDL (r=0,362, p=0,0001) and negative correlation with the low density cholesterol (HDL-C) (r=-0,174, p=0,012); however, by the multifactorial analysis the negative correlation was noted only for Lpa (r=0,230, p=0,005) and IDL-C (r=0,411, p=0,009). Combination of the Lpa concentrations ≥30 mg/dL and sdLDL ≥2 mg/dL in relation to Lpa <30 mg/dL and sdLDL <2 mg/dL, as well as Lpa ≥30 mg/dL and IDL-C ≥30

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 414-67-32

e-mail: utkelen@yandex.ru

[Уткина Е. А.\* — к.х.н., с.н.с. Института экспериментальной кардиологии, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с., Афанасьева М. И. — н.с., Попова А. Б. — аспирант, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с., Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза].

mg/dL in relation with Lp(a) <30 mg/dL and IDL-C <30 mg/dL significantly increases the probability of FHE diagnostics (odds ratio =11,3 (95% confidence interval 2,9-43,7),  $p < 0,001$ , and odds ratio =9,0 (95% confidence ratio 2,3-34,9),  $p = 0,002$ ), respectively.

**Conclusion.** In the patients with definite and probable FHE diagnosis, there is significantly increased concentration of the most atherogenic apoB100-containing lipoproteins: Lp(a), IDL-C and sdLDL, and the levels

of sdLDL  $\geq 2$  mg/dL or IDL-C  $\geq 30$  mg/dL together with hyperlipoproteinemia (a) increase the chance of FHE verification.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, lipoproteins (a), lipoproteins subfractions.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 45–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-45-49>

apoB100 — апобелок В-100, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, мЛНП — мелкие плотные ЛНП, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин ЛНП, DLCN — Dutch Lipid Clinics Network (голландские критерии оценки вероятности диагноза СГХС), LDLR — ЛНП-рецепторы, PCSK9 — протеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — доминантно наследуемое заболевание, при котором в результате мутаций в генах, отвечающих за метаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛНП), таких как ген рецептора ЛНП, апобелка В-100 (apoB-100) или пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), нарушается удаление ЛНП из плазмы крови [1]. Клиническими проявлениями таких нарушений является значительно повышенный с рождения уровень холестерина ЛНП (ХС ЛНП), раннее развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), манифестацию которой обычно наблюдают после 10 и до 40 лет [2].

Помимо повышенного уровня ХС ЛНП, риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СГХС усугубляют такие факторы как: пониженное содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышенный уровень триглицеридов (ТГ), а также высокая концентрация липопротеида(а) [Лп(а)] [3].

Сдвиг липидного профиля в сторону повышенного содержания наиболее атерогенных подфракций липопротеидов на фоне высоких концентраций ХС ЛНП может являться дополнительным фактором риска ССЗ [2]. Учитывая, что в настоящее время информация о связи подфракций apoB-содержащих липопротеидов с наличием СГХС ограничена, представляется актуальным исследование подфракционного спектра липопротеидов и Лп(а) у этой категории больных.

Цель работы — изучить связь концентрации Лп(а), подфракций липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП у пациентов с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией (ГХС) с вероятностью диагноза СГХС.

## Материал и методы

В исследование были включены 114 пациентов в возрасте 18–70 лет с впервые выявленной тяжелой ГХС: общий холестерин (ОХС)  $> 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $> 4,9$  ммоль/л, ранее не получавших терапию статинами.

Из исследования исключали лиц с верифицированным коронароангиографическим диагнозом ИБС и/или документированный инфаркт миокарда. Критериями исключения являлись также наличие у пациентов вторичных причин нарушений липидного обмена, таких как де-

компенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, почечная или печеночная недостаточность; острый коронарный синдром; перенесенные эндоваскулярные или хирургические методы лечения в течение последних 6 мес.

Все пациенты прошли физикальное обследование с одномоментным анкетированием, оценку антропометрических параметров, у них были определены факторы риска и наследственный анамнез.

Для оценки вероятности диагноза СГХС использовали голландские критерии DLCN (Dutch Lipid Clinics Network), которые включают балльную оценку семейного и персонального анамнезов, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛНП, генетического тестирования [4]. В исследовании генетическое тестирование не проводилось, диагноз СГХС устанавливали на основании суммирования баллов по критериям DLCN и клиническим признакам.

Показатели липидного профиля определяли ферментативным методом. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридлянда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  (ммоль/л). ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС Лп(а) (ХС ЛНП<sub>корр.</sub>), рассчитывали согласно модифицированной формуле Фридлянда:  $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр.}} = \text{ХС ЛНП} - \text{ХС Лп(а)}$ , где  $\text{ХС Лп(а)} = \text{Лп(а)} \times 0,33/38,7$  ммоль/л [5].

Концентрацию Лп(а) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана к Лп(а) человека [6]. Количественное содержание подфракций липопротеидов измеряли с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США). Образцы сыворотки крови больных для анализа хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ , не допуская повторных циклов замораживания — оттаивания.

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет MedCalc версия 5.00.020. Результаты приводили как среднее значение (М)  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или медиана [интерквартильный интервал — 25%; 75%]. Для определения нормальности распределения результатов использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При сравнении количественных показателей двух групп принимали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки частотных данных между группами применяли точный критерий Фишера. При однофакторном корреляционном анализе использовали коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, при многофакторном анализе — множественный регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) выявления СГХС рассчитывали в подгруппах пациентов с различным сочетанием уровней Лп(а), подфракций мелких плотных ЛНП (мЛНП) и ЛПП подкласса С (ЛПП-С)

Таблица 1

## Характеристика пациентов

|                         | Сумма баллов в соответствии с голландскими критериями СГХС |                  | p       |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|---------|
|                         | (3-5), n=86                                                | (≥6), n=28       |         |
| Возраст, годы           | 54±10                                                      | 51±12            | 0,361   |
| Пол, мужчины; n (%)     | 25 (29)                                                    | 8 (29)           | 1,000   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 26±4                                                       | 28±5             | 0,115   |
| АГ, n (%)               | 36 (42)                                                    | 16 (57)          | 0,168   |
| Курение, n (%)          | 29 (34)                                                    | 8 (29)           | 0,543   |
| Наследственность, n (%) | 66 (77)                                                    | 23 (82)          | 0,484   |
| СД, n (%)               | 7 (8)                                                      | 0 (0)            | 0,007   |
| Лп(а), мг/дл            | 25,5±27,8                                                  | 42,8±41,5        | 0,199   |
| медиана [25; 75%]       | 16,0 [6,2; 33,6]                                           | 25,6 [5,1; 80,8] |         |
| ОХС, ммоль/л            | 8,2±0,7                                                    | 10,1±1,9         | <0,0001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л         | 5,8±0,7                                                    | 7,9±1,9          | <0,0001 |
| ХС ЛНПкорр, ммоль/л     | 5,6±0,7                                                    | 7,5±1,9          | <0,0001 |
| медиана [25; 75%]       | 5,5 [5,2; 6,0]                                             | 7,0 [6,2; 7,8]   |         |
| ТГ, ммоль/л             | 1,7±0,6                                                    | 1,7±0,7          | 0,998   |
| ХС ЛВП, ммоль/л         | 1,5±0,4                                                    | 1,3±0,4          | 0,023   |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

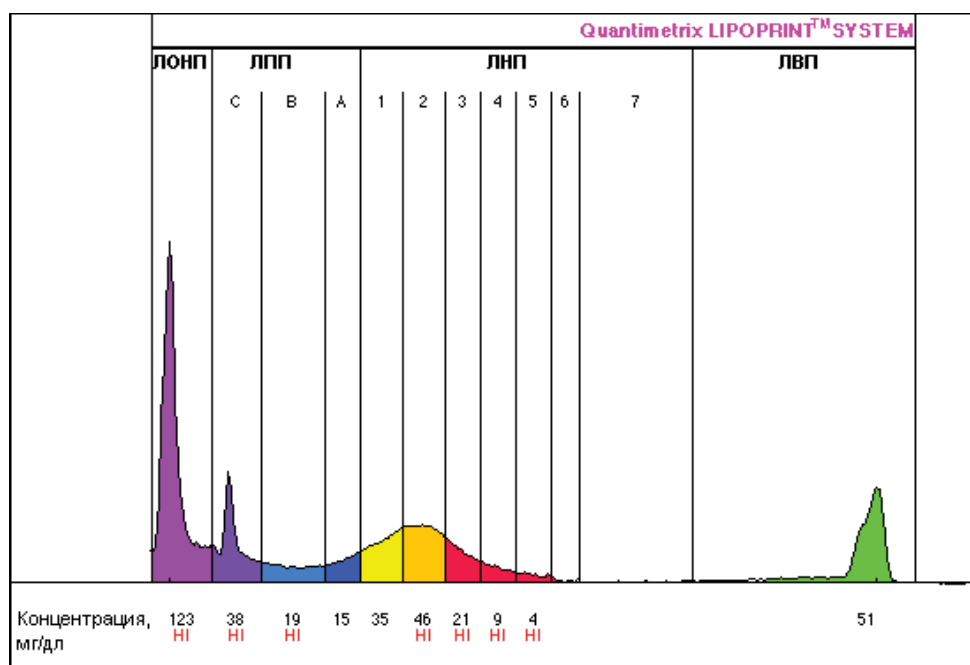


Рис. 1 Липидограмма пациента N., полученная с помощью системы Липопринт®. Возраст пациента — 32 года, мужчина, количество баллов по шкале DLCN — 10. Показатели липидного спектра: ОХС — 9,4 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,9 ммоль/л, ТГ — 2,6 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,3 ммоль/л, Лп(а) — 5,2 мг/дл.

Примечание: ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные и средние частицы ЛНП 1 и 2, соответственно, ЛНП 3-7 — мЛНП.

относительно подгрупп с сочетанием нормального уровня Лп(а) (<30 мг/дл) и значениями мЛНП и ЛПП-С ниже медианы распределения.

## Результаты

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с количеством баллов по критериям DLCN: больные (n=86) с возможной СГХС (3-5 баллов) и с определенным или вероятным диагнозом СГХС (≥6 баллов, n=28). Пациенты не различа-

лись по возрасту, полу, наличию гипертензии, курения, индексу массы тела и наследственному анамнезу СГХС, но имели значимые отличия в уровнях ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛНПкорр, ХС ЛВП и наличии сахарного диабета (таблица 1).

У пациентов второй группы выявлено более высокое содержание подфракций апоВ-содержащих липопротеидов: ЛПП-В, ЛПП-С ЛНП-2 и мЛНП (таблица 2). Липидограмма пациента N из группы с определенным и вероятным диагнозом

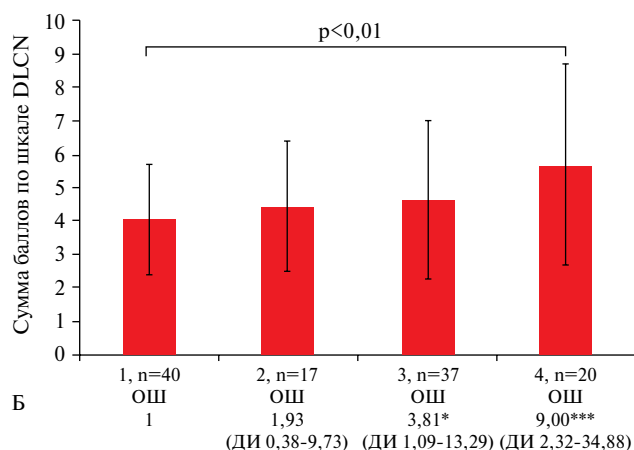
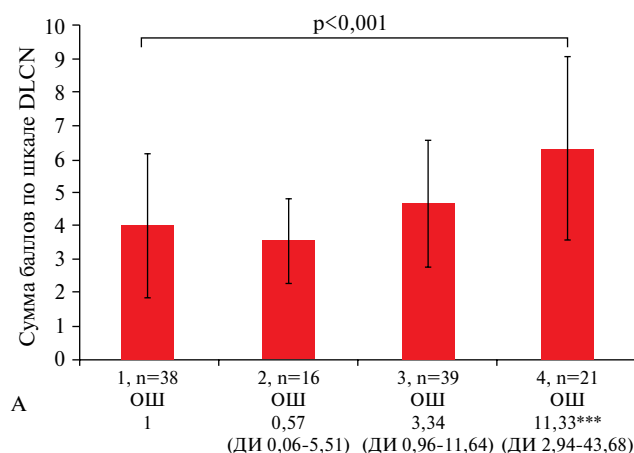


Рис. 2 (А, Б) Вероятность выявления СГХС в подгруппах пациентов с различным сочетанием уровней Лп(а) и мЛНП (рис 2А), Лп(а) и ЛПП-С (рис 2Б). А: 1 — Лп(а) <30 мг/дл, мЛНП <2 мг/дл; 2 — Лп(а) ≥30 мг/дл, мЛНП <2 мг/дл; 3 — Лп(а) <30 мг/дл, мЛНП ≥2 мг/дл; 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл, мЛНП ≥2 мг/дл. Б: 1 — Лп(а) <30 мг/дл, ЛПП-С <30 мг/дл; 2 — Лп(а) ≥30 мг/дл, ЛПП-С <30 мг/дл; 3 — Лп(а) <30 мг/дл, ЛПП-С ≥30 мг/дл; 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл, ЛПП-С ≥30 мг/дл.

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  — ОШ рассчитано относительно подгруппы 1.

СГХС и суммой баллов 10 согласно голландским критериям приведена на рисунке 1.

Однофакторный анализ по Спирмену выявил достоверную положительную связь уровней Лп(а), ЛПП-А, ЛПП-В, ЛПП-С, ЛНП-2 и мЛНП и обратную для ХС-ЛВП с наличием СГХС, выраженным количеством баллов по критериям DLCN. По результатам многофакторного анализа с включением в модель возраста, пола, Лп(а), уровня ХС ЛНПкорр и поочередного включения подфракций липопротеидов независимую прямую связь с наличием СГХС продемонстрировали Лп(а) и ЛПП-С (таблица 3).

Сочетанное повышение концентрации Лп(а), мЛНП и ЛПП-С, достоверно увеличивало вероятность выявления СГХС согласно голландским критериям (рисунок 2).

Таблица 2

Спектр подфракций апоВ100-содержащих липопротеидов у пациентов с впервые выявленной тяжелой ГХС

|                   | Сумма баллов по DLCN |               | p       |
|-------------------|----------------------|---------------|---------|
|                   | (3-5), n=86          | (≥6), n=28    |         |
| ЛОНП, мг/дл       | 84,2±31,7            | 90,6±22,7     | 0,324   |
| ЛПП-А, мг/дл      | 17,7±9,7             | 21,2±9,7      | 0,076   |
| ЛПП-В, мг/дл      | 13,7±7,7             | 19,1±8,2      | <0,05   |
| ЛПП-С, мг/дл      | 26,6±9,7             | 37,0±10,7     | <0,0001 |
| ЛНП-1, мг/дл      | 44,5±13,2            | 48,8±18,3     | 0,175   |
| ЛНП-2, мг/дл      | 17,1±12,1            | 24,2±13,9     | <0,05   |
| мЛНП, мг/дл       | 2,3±3,7              | 7,1±10,1      | <0,001  |
| медиана [25; 75%] | 1,0 [0,0-3,0]        | 4,0 [2,0-8,5] |         |

Таблица 3

Однофакторный корреляционный и многофакторный регрессионный анализы связи уровней подфракций апоВ100-содержащих липопротеидов с суммарным количеством баллов по шкале DLCN

|        | Однофакторный анализ |        | Многофакторный анализ |       |
|--------|----------------------|--------|-----------------------|-------|
|        | r                    | p      | r                     | p     |
| Лп(а)  | 0,261                | <0,01  | 0,230                 | <0,01 |
| ЛОНП   | 0,125                | 0,186  | 0,093                 | 0,711 |
| ЛПП-А  | 0,212                | <0,05  | 0,167                 | 0,123 |
| ЛПП-В  | 0,256                | <0,01  | 0,280                 | 0,812 |
| ЛПП-С  | 0,324                | <0,001 | 0,411                 | <0,01 |
| ЛНП-1  | 0,106                | 0,260  | 0,128                 | 0,074 |
| ЛНП-2  | 0,218                | <0,05  | 0,239                 | 0,652 |
| мЛНП   | 0,362                | 0,0001 | 0,335                 | 0,489 |
| ХС ЛВП | -0,174               | <0,05  | -0,213                | 0,429 |

## Обсуждение

Основным и критическим осложнением СГХС в результате длительного воздействия повышенного уровня ХС ЛНП является высокий риск ССЗ.

Наличие у больных СГХС хотя бы одного из классических факторов риска — курение, диабет, артериальная гипертензия, и/или повышенного уровня Лп(а), значительно увеличивает риск раннего развития атеросклероза и ИБС, в т.ч. у пациентов с относительно более низкими значениями ХС ЛНП [3]. Таким пациентам в соответствии с рекомендациями Международного фонда СГХС [2] необходимо назначать более агрессивную терапию по снижению ХС ЛНП, а при наличии тяжелого атеросклероза и/или ИБС применять аферез липопротеидов [3]. Согласно полученным результатам, пациенты с более высокой вероятностью СГХС по шкале DLCN имели также и более высокие значения концентрации Лп(а) в плазме крови, а результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что для этой категории больных Лп(а) является значимым независимым предиктором СГХС. Аналогичные результаты были получены в работе [7].

Известно, что наиболее атерогенными являются мЛНП [8]. В ряде крупных проспективных исследований с участием пациентов без СГХС, не получавших липид-снижающую терапию, была продемонстрирована положительная связь между наличием и/или количеством мЛНП и ИБС [9]. Ранее было показано, что наличие у пациентов мЛНП в сочетании с повышенным уровнем Лп(а) значительно увеличивает вероятность наличия ИБС [10]. Повышенное содержание Лп(а) и мЛНП у пациентов группы  $\geq 6$  баллов по шкале DLCN в представленном исследовании может указывать на более высокий риск ССЗ по сравнению с группой возможной СГХС (3-5 баллов).

В настоящее время информация о распределении подфракций апоВ-содержащих липопротеидов у пациентов с СГХС крайне ограничена. По данным исследований *in vivo* у больных с гетерозиготной СГХС, получающих терапию статинами, мЛНП могут образовываться двумя путями — из предшественников: липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), ЛПП или непосредственно секрецией гепатоцитами, а также делипидированием более рыхлых ЛНП [11]. В ряде исследований показана более высокая концентрация мЛНП у больных с ГХС относительно нормолипидемических пациентов [12, 13]. Есть данные о том, что мЛНП слабо связываются с ЛНП-рецепторами (LDLR), за счет чего увеличивается время их циркуляции в кровотоке и подверженность модификациям [8]. В свою очередь, показано, что мутации в гене LDLR описывают только 10% вариабельности концентрации Лп(а) [14]. Также рядом исследователей было продемонстрировано

отсутствие значимых различий в уровнях Лп(а) у пациентов с LDLR-зависимыми, LDLR-независимыми случаями СГХС, а также при отсутствии мутаций [7].

Вызывает интерес обнаруженная в настоящем исследовании достоверная положительная связь крупных частиц ЛПП-С с потенциальным наличием СГХС, значимость которой была подтверждена в многофакторном анализе. Ранее отмечено, что уровень ЛПП-С был значимо выше у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и положительно связан с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза [15], а при уровне Лп(а)  $< 30$  мг/дл наблюдалась значимая связь ЛПП-С с наличием ИБС [10]. Полученные результаты согласуются с данными исследования [16], в котором была выявлена положительная ассоциация уровня ЛПП-С в плазме крови со степенью стенозирования коронарных артерий [16].

## Заключение

У больных с определенным и вероятным диагнозом СГХС относительно остальных пациентов с тяжелой ГХС наблюдается повышенная концентрация наиболее атерогенных апоВ100-содержащих липопротеидов: Лп(а), ЛПП-С и мЛНП, при этом содержание мЛНП  $\geq 2$  мг/дл или ЛПП-С  $\geq 30$  мг/дл на фоне гиперлипидемии(а) увеличивает вероятность верификации СГХС. Уровни Лп(а) и ЛПП-С являются независимыми предикторами высокой вероятности наличия СГХС.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке IAS/Pfizer Independent Grant for Learning & Change, AstraZeneca (SSCRES0179), ООО Амджен.

## Литература

1. Austin M, Hutter C, Zimern R, Humphries S. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5):407-20.
2. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171(3): 309-25.
3. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478-90.
4. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2016; 4 (25): 21-9. Russian (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии 2016; 4 (25): 21-9).
5. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, ed. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press, 1990.
6. Afanasieva OI, Adamova IJu, Benevolenskaja GF, Pokrovsky SN. Immunoassay method for determination of lipoprotein (a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1995; 120 (10): 398-401. Russian (Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1995; 120 (10): 398-401).
7. Li S, Wu NQ, Zhu CG, et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017; 260: 67-74.
8. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414:215-24.
9. Sacks F, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10): 4525-32.
10. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, et al. Elevated Lipoprotein(a) Concentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologia* 2016; 6: 5-11. Russian (Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В. и др. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска ишемической болезни сердца. Кардиология 2016; 6: 5-11).
11. Geiss H, Bremer S, Barrett P, et al. *In vivo* metabolism of LDL subfractions in patients with heterozygous FH on statin therapy: rebound analysis of LDL subfractions after LDL apheresis. *J Lipid Res* 2004; 45 (8): 1459-67.
12. Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, et al. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study. *Angiology* 2014; 65 (9): 794-9. doi: 10.1177/0003319713507476.
13. Li S, Zhao X, Zhang Y, et al. Novel circulating lipid measurements for current dyslipidemias in non-treated patients undergoing coronary angiography: PCSK9, apoC3 and sdLDL-C. *Oncotarget* 2017; 8 (7): 12333-12341. doi: 10.18632/oncotarget.12471.
14. Kraft H, Lingenhel A, Raal F, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (2): 522-8.
15. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik* 2014; 9 (1): 68-76. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. Кардиологический Вестник 2014; 9 (1): 68-76).
16. Ozerova IN, Metel'skaja VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2014; 2: 33-7. Russian (Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии 2014; 2: 33-7).