

# Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и развития атеросклероза

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0001

© Г.Г. Арабидзе<sup>1</sup>, А.А. Жлоба<sup>2</sup>, А.П. Ройтман<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)» Минздрава России

*Для цитирования:* Григорий Гурамович Арабидзе, Александр Анатольевич Жлоба, Александр Польевич Ройтман.

*Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и развития атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2021; 4(45):5–16. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0001*

## Абстракт

Представлен проект совместного документа Федерации лабораторной медицины России и Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), цель которого заключается в улучшении лабораторной диагностики атерогенных дислипидемий, внедрении современного арсенала лабораторных тестов в широкую клиническую практику и совершенствовании знаний о современных методах диагностики нарушений липидного обмена.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное атеросклерозом, дислипидемии, сердечно-сосудистый риск, лабораторная диагностика нарушений липидного обмена.

## Laboratory diagnosis of lipid metabolism disorders and the development of atherosclerosis

G.G. Arabidze<sup>1</sup>, A.A. Zhloba<sup>2</sup>, A.P. Roytman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov. Ministry of Public Health of the Russian Federation.

<sup>2</sup> The First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov. Ministry of Public Health of the Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academe of Postgraduate Education. Ministry of Public Health of the Russian Federation

## Abstract

The draft joint document proposed for discussion by the Federation of Laboratory Medicine of Russia and the National Society for the Study of Atherosclerosis and aimed at improving laboratory diagnosis of atherogenic dyslipidemia and indicators of atherosclerosis progression, introduction of a modern arsenal of laboratory tests into broad clinical practice and representing modern methods of diagnosing lipid exchange disorders, with agreed assessments of reference intervals, target levels and thresholds, are presented; at the possibility of standardizing the methods of laboratory diagnosis of lipid-exchange disorders agreed with national recommendations for the management of patients with cardiovascular diseases.

**Keywords:** atherosclerotic cardiovascular disease, dyslipidemia, low-density lipoproteins, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk, laboratory diagnostics.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АпоВ** – аполипопротеин В  
**АпоАI** – аполипопротеин AI  
**АССЗ** – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание  
**ГЛП** – гиперлипидемия  
**ГТГ** – гипертриглицеридемия  
**ГХС** – гиперхолестеринемия  
**ГеСГ** – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия  
**ИМ** – инфаркт миокарда  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ЛВП** – липопротеиды высокой плотности  
**ЛНП** – липопротеиды низкой плотности  
**млЛНП** – мелкие плотные липопротеиды низкой плотности  
**ЛнВП** – липопротеиды невысокой плотности  
**Лп(а)** – липопротеид(а)  
**ЛПП** – липопротеиды промежуточной плотности  
**ЛОНП** – липопротеиды очень низкой плотности  
**ОХС** – общий холестерин  
**ХС ЛВП** – холестерин липопротеидов высокой плотности  
**ХС ЛНП** – холестерин липопротеидов низкой плотности

**ХС ЛПП** – холестерин липопротеидов промежуточной плотности  
**ЛОНП** – холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
**ХС ЛнВП** – холестерин липопротеидов невысокой плотности  
**СГХС** – семейная гиперхолестеринемия  
**СД 1(2)** – сахарный диабет 1(2) типа  
**СКФ** – скорость клубочковой фильтрации  
**ССР** – сердечно-сосудистый риск  
**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания  
**ТГ** – триглицериды  
**ХМ** – хиломикроны  
**ХС** – холестерин  
**ЦУ** – целевой уровень  
**EAS** – Европейское общество атеросклероза  
**NCEP ATP II** – Национальная программа по снижению ХС в США, III версия  
**SCORE** – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Представленный проект документа «Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена с целью предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза» предлагается для обсуждения как согласительный документ Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) России, Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) России и Российского кардиологического общества (РКО). Проект подготовлен на основе обновленных Российских национальных рекомендаций VII пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», опубликованных в журнале «Атеросклероз и дислипидемии» №1 за 2020 г. [1], рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 г. по лечению дислипидемий [2] и опубликованного в 2020 г. совместного документа Объединенной консенсусной группы Европейского общества по атеросклерозу (EAS) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) «Количественная оценка атерогенных липопротеидов для гиполлипидемических стратегий: консенсусные рекомендации EAS и EFLM» [3].

## Введение

Атеросклероз начинает развиваться рано и морфологические исследования обнаруживают изменения в сосудах в виде липидных полос уже

в детском возрасте [4,5]. Неинвазивная визуализация в исследовании PESA (прогрессирование раннего субклинического атеросклероза) показала, что у 71% и 43% мужчин и женщин среднего возраста соответственно имеются признаки субклинического атеросклероза [6]. Последние данные эпидемиологических, генетических и клинических исследований показали, что липопротеиды низкой плотности (ЛНП) являются основной причиной развития атеросклероза. К сердечно-сосудистым заболеваниям, обусловленным атеросклерозом (АССЗ), относятся ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации.

Цель настоящего документа состоит в том, чтобы улучшить лабораторную диагностику, внедрить современный арсенал лабораторных тестов в клиническую практику, согласовать стандарты методов лабораторной диагностики нарушений липидного обмена и получаемых результатов с национальными рекомендациями обществ, решающих проблемы профилактики и лечения пациентов с АССЗ.

## Основные лабораторные маркеры нарушений липидного обмена

Частицы ЛНП представляют собой псевдомицеллярные, квазисферические и плюримолекулярные комплексы. Липиды составляют около 80% по массе в данных комплексах, в то же время в протеоме

доминирует апоВ100 (одна молекула на одну частицу ЛНП) [7, 8]. АпоВ100 поддерживает структурную целостность частиц в спектре ЛОНП-ЛНП и остается с частицей липопротеида на протяжении всего жизненного цикла частицы [3].

При концентрации циркулирующих частиц в 1 ммоль/л ЛНП определяется как основной транспортер ХС, главным образом его эрифицированной формы [7, 8]. У людей с нормальным уровнем липидов обычно выделяют 4 основных подкласса ЛНП: большой ЛНП-I легкий (плотность 1,019–1,023 г/мл), ЛНП-II среднего размера (плотность 1,023–1,034 г/мл), ЛНП-III малого размера (плотность 1,034–1,044 г/мл); ЛНП-IV очень малого размера (плотность 1,044–1,063 г/мл), присутствующий обычно у лиц с повышенными уровнями ТГ [7, 9–15].

В то время как в более ранних исследованиях подчеркивалась атерогенность малых ЛНП, в настоящее время признано, что все ЛНП, независимо от их размера, являются атерогенными [16]. Таким образом, разграничение больших и малых субфракций ЛНП имеет лишь относительное значение при оценке ССР [17]. Измерение апополипротеина В100 (апоВ) или прямое измерение ЛНП позволяет определить количество частиц ЛНП в плазме крови.

Определение отношения ОХС/ХС ЛВП было предложено в качестве суррогатного маркера атерогенной дислипидемии вместо ЛНП [16]. Отношение ОХС/ХС ЛВП может рассматриваться как альтернатива ХС ЛНП для оценки риска, но не для диагностики или принятия терапевтического решения, т.к. в случае высокого содержания ЛВП пациент может быть ошибочно отнесен к категории низкого риска, даже если у него повышен уровень ХС ЛНП.

Большинство людей рождаются с уровнем ХС ЛНП, колеблющимся от 40 до 60 мг/дл (1–1,55 ммоль/л) [18, 19]. Этот уровень возрастает до 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) в течение первых 2 лет жизни, а затем, постепенно повышаясь, достигает 110–120 мг/дл (2,8–3,0 ммоль/л). Уровни ХС ЛНП достигают плато в среднем возрасте, а затем, в более старшем возрасте, незначительно снижаются [20–22].

Как правило, уровень ОХС = 200 мг/дл соответствует уровню ХС ЛНП 120 мг/дл (3,0 ммоль/л) и уровню холестерина липопротеидов невысокой плотности (оценка концентрации всех циркулирующих и содержащих апоВ липопротеидов) 150 мг/дл (3,8 ммоль/л) [19].

Внутрисосудистые ультразвуковые исследования показали, что прогрессирование атеросклеротических бляшек замедляется при уровне ХС ЛНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [23, 24]. Следовательно, уровень ХС ЛНП в 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) может быть оптимальным уровнем, необходимым для предотвращения прогрессирования атеросклеротической бляшки.

Измерение уровня липидов при рождении и в возрасте 2 лет показано в случае отягощенного семейного анамнеза по ранней ИБС или СГХС [25].

Хотя ХС ЛНП признается основным фактором в развитии АССЗ, имеются убедительные доказательства участия других апоВ-содержащих липопротеидов, включая ЛОНП и липопротеид(а), в этом процессе [26]. Лп(а) вносит вклад не только в атерогенез, но и в атеротромбоз [27, 28]. Приблизительно 20% населения имеют повышенный уровень Лп(а) в крови, который не зависит от возраста, пола или уровня липидов [29]. Исследования показывают, что до 90% вариаций уровней Лп(а) в плазме могут быть обусловлены генетическими факторами, что делает Лп(а) наиболее распространенным наследственным фактором риска АССЗ [30–34]. В эпидемиологических исследованиях отчетливо было показано, что уровень Лп(а) > 30 мг/дл ассоциирован с высоким риском АССЗ [35–39].

Наконец, потенциальное значение липопротеида высокой плотности (ЛВП) и его основного белка апоАI в качестве возможного отрицательного фактора риска остается нерешенным [40–45].

Скрининг на выявление дислипидемии целесообразно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет, или после наступления менопаузы. Образцы крови для анализа липидов обычно берутся натощак, однако последние исследования показали, что колебания концентрации липидов в крови, за исключением ТГ, существенно не зависят от приема пищи и поэтому для скрининга забор крови можно проводить не натощак [46, 47].

## Лабораторные методы определения липидов

Референсный метод в виде выделения методом ультрацентрифугирования в солевом растворе определенной плотности позволяет изолировать ЛНП и определить их состав наиболее точно. Определение ЛНП является многостадийным: 1) ультрацентрифугирование в плотности 1,006 г/мл при 105 000 g в течение 18 часов для удаления липопротеидов, богатых ТГ (ХМ и ЛОНП); 2) выделение донной фракции (плотности 1,006 г/мл) и преципитации в ней липопротеидов, содержащих апоВ, смесью гепарина и  $MgCl_2$  для выделения ЛВП; 3) определение концентрации ХС в донной фракции и супернатанте референсным методом для определения ОХС (модифицированный метод Абе-ля-Кендалла); 4) вычисление ХС ЛНП как разности для значений ОХС в донной фракции и ХС ЛВП [48].

Длительность и трудоемкость ультрацентрифугирования привела к разработке методов, более доступных для лабораторной практики. Наиболее распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае определяют концентрацию ОХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации липопротеидов,

содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычисляют концентрацию ХС ЛНП по формуле Фридвальда [49]:

$$\text{ХС ЛНП (в мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5$$

$$\text{ХС ЛНП (в ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$$

В основе этой формулы лежат два допущения:

- большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП и ХМ;
- отношение массы ТГ/ОХС в мг в ЛОНП равно 5:1, а в ммольях – 2,2:1.

Формула Фридвальда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ < 2,3 ммоль/л. При концентрации ТГ = 2,3–4,5 ммоль/л доля правильных результатов снижается. Применение формулы Фридвальда при концентрации ТГ > 4,5 ммоль/л, гиперхиломикронемии, III типе ГЛП приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить истинные значения ХС ЛНП. При очень низких концентрациях ХС ЛНП (< 1,8 ммоль/л) ХС ЛОНП составляет относительно большую долю ОХС в крови и переоценка ХС ЛОНП при высокой концентрации ТГ (> 2,3 ммоль/л) вносит существенную ошибку в расчет ХС ЛНП [3,50]. Неправильный расчет показателя ХС ЛНП может привести к ошибочной оценке риска, в особенности у пациентов с высоким и очень высоким ССР [2, 3, 51].

Недавно было разработано модифицированное уравнение Мартина-Хопкинса (Martin-Hopkins) для расчета ХС ЛНП = ОХС – ХС ЛВП – ТГ – коэффициент, который динамически регулирует соотношение ТГ/ХС ЛОНП. Вместо того, чтобы делить ТГ на фиксированный коэффициент для ХС ЛОНП, равный 5, уравнение Мартина-Хопкинса сопоставляет ТГ каждого пациента и ХС ЛНВП в 180 измерениях в диапазоне от 3,1 до 9,5, чтобы получить персональную оценку ЛОНП в мг/дл [52]. Эти персональные соотношения ТГ/ЛОНП были определены прямым сравнением концентраций ТГ и ЛОНП, непосредственно измеренных после отделения ЛНП ультрацентрифугированием, у более чем 130 млн человек в США [The Very Large Database of Lipids (VLDL)] [50].

Новая формула Мартина-Хопкинса повышает точность определения уровня ХС ЛНП при различных условиях, включая очень низкую концентрацию ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, и в образцах натощак [52, 53]. Формулу Мартина-Хопкинса рекомендуется использовать в диапазоне концентраций ТГ 2,3–4,5 ммоль/л [52]. Разработано приложение для смартфонов («Калькулятор холестерина ЛНП») для автоматического расчета ХС ЛНП по формуле Мартина-Хопкинса путем ввода данных ОХС, ХС ЛВП и ТГ пациента [54]: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.lidcholesterolJHU>

Когда концентрация ТГ превышает 4,5 ммоль/л, это значение становится предельным для уравнений Фридвальда и Мартина-Хопкинса, и определение уровня ХС ЛНП рекомендуется проводить прямым методом (пЛНП) [55–57].

В настоящее время разработаны прямые ферментативные методы измерения ХС ЛНП, которые коммерчески доступны [8].

Согласно рекомендациям Американской национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) метод определения ХС ЛНП должен удовлетворять критериям правильности и воспроизводимости. Коэффициент вариации (КВан) между сериями тестируемых образцов (случайная ошибка Ос) не должен превышать 4%. Общая ошибка (Ооб) при измерениях, рассчитываемая как сумма систематической и случайной ошибок,  $\text{Ооб} = 1,96 \times \text{КВан} + \text{Ос}$ , должна быть < 12% [58].

Гомогенные методы определения ХС ЛНП основаны на использовании различных детергентов и других химических соединений, способных специфично блокировать или солюбилизовать ЛП для выделения из них ЛНП. ХС ЛНП определяют ферментативным методом в той же кювете.

Преимущество гомогенных методов заключается в полной автоматизации исследования, позволяющей достичь необходимого уровня воспроизводимости при определении ХС ЛНП. Однако данные, полученные гомогенными методами, не всегда удовлетворяют критериям истинности получаемых значений вследствие систематической ошибки, что ведет к завышению или занижению концентрации ХС ЛНП в сравнении со значениями, полученными референсным методом ультрацентрифугирования. Тем не менее благодаря низким значениям КВ, эти методы удовлетворяют критериям NCEP для определения ХС ЛНП – суммарная ошибка измерений не превышает 12% [59–62].

Липопротеид(а) рекомендуется измерять с помощью иммунотурбидиметрического метода. Результаты измерения получают в ммоль/л [3].

### Коэффициенты перевода липидных показателей из ммоль/л в мг/дл

Для перевода ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП из ммоль/л в мг/дл нужно умножить значение на 38,67. Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл нужно умножить значение на 88,7.

Преобразование значений Лп(а) из ммоль/л в мг/дл осуществляется делением величины значения на 2,15 [35].

### Основные рекомендации для тестирования атерогенных липопротеидов

- Контроль липидного профиля у пациента в идеале следует проводить одним и тем же методом (и предпочтительно в одной и той же лаборатории), чтобы минимизировать неправильное толкование результатов.
- Лаборатория обязана уведомить клиницистов в случае изменения методики теста, что позволит избежать ошибочной коррекции получаемых результатов.

- Значение ХС ЛНП у пациента, близкое к целевому, в идеале должно подтверждаться повторным измерением тем же методом [3].

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска пациентов представлены в Российских национальных рекомендациях VII пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [1] (табл. 1).

На основании ряда клинических исследований внутри категории очень высокого риска выделяют категорию лиц с экстремальным риском.

К экстремальному риску относятся пациенты с АССЗ в сочетании с СД 2 типа и/или с СГХС или же пациенты с АССЗ, у которых, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и достигнутый целевой уровень ХС ЛНП в течение двух лет развиваются повторные сердечно-сосудистые осложнения.

Таким образом, с введением категории экстремального риска, целевые уровни ХС ЛНП и других липидных параметров для каждой категории риска претерпели изменения, которые представлены в таблице 2.

**Таблица 1.** Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска пациента [1]

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3	< 2,6	< 1,8	< 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

Примечание: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а).

**Таблица 2.** Значения основных липидных параметров в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска (Российские национальные рекомендации НОА, 2020 г.) [1]

ХС ЛНП*	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Экстремальный риск Целевой уровень ХС ЛНП &lt; 1,0 ммоль/л (&lt; 39 мг/дл) (желательно) или на 50% от исходного уровня</li> <li>– Очень высокий риск Целевой уровень ХС ЛНП &lt; 1,4 ммоль/л (&lt; 55 мг/дл) или на 50% от исходного уровня</li> <li>– Высокий риск Целевой уровень ХС ЛНП &lt; 1,8 ммоль/л (&lt; 70 мг/дл) или на 50% от исходного уровня</li> <li>– Умеренный риск Целевой уровень ХС ЛНП &lt; 2,6 ммоль/л (&lt; 100 мг/дл)</li> <li>– Низкий риск Целевой уровень ХС ЛНП &lt; 3,0 ммоль/л (&lt; 116 мг/дл)</li> </ul>
ХС ЛнВП**	– Показатель ХС ЛнВП рекомендуется определять при гипертриглицеридемии, метаболическом синдроме, СД. Целевые уровни ХС ЛнВП составляют < 2,2; 2,6 и 3,4 ммоль/л (< 85; 100 и 130 мг/дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
АпоВ***	– Определение показателя апоВ целесообразно у лиц с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом (СД), ожирением или имеющих очень низкий уровень ХС ЛНП [3]. Вторичные цели апоВ составляют < 65, 80 и 100 мг/дл у лиц с экстремальным или очень высоким риском, высоким и умеренным риском соответственно
Триглицериды	– Уровень < 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл) указывает на более низкий риск, более высокие уровни указывают на необходимость поиска причин повышения триглицеридов
Липопротеид(а)****	– Целевого уровня для данного показателя нет, но уровень Лп(а) > 180 мг/дл указывает на очень высокий ССР, Лп(а) > 50 мг/дл – на высокий риск [41]

Примечания: \* Снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного уровня означает, что у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском и исходно невысоким уровнем ХС ЛНП, например 2,2 ммоль/л, недостаточно снизить уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л, а необходимо добиваться его снижения на 50% от исходного уровня, т. е. снизить его ниже 1,1 ммоль/л.

**\*\*** ХС ЛнВП рассчитывается путем вычитания ХС ЛВП из ОХС. ХС ЛнВП представляет собой холестерин, содержащийся во всех атерогенных частицах [ЛНП, ЛОНП, ЛПП и Лп (а)]; при измерении после приема пищи он дополнительно включает ХС в ХМ и ремнантах ХМ. ХС ЛнВП обеспечивает более точную оценку риска, чем ХС ЛНП у пациентов с ГТГ [3]. Рекомендуемые терапевтические цели для ХС ЛнВП устанавливаются на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше целевых значений ХС ЛНП; это значение основано на предположении, что «оптимальная» концентрация ХС ЛОНП в ТГ натошак, определяемая по формуле Фридвальда (1,7–2,2 ммоль/л), составляет 0,8 ммоль/л [3].

ХС ЛнВП можно измерять и не натошак; также не требуется, чтобы уровень ТГ был ниже 4,5 ммоль/л, однако измерение ХС ЛнВП может быть ошибочным при значениях уровня ТГ > 10 ммоль/л и в этом случае ХС ЛнВП определять не рекомендуется [3].

ХС ЛнВП показывает лучшую корреляцию с уровнем ХС ЛНП при использовании формулы Мартина-Хопкинса по сравнению с уравнением Фридвальда [55]. При сравнении с показателем ХС ЛНП, рассчитанным по Мартину-Хопкинсу, применение показателя ХС ЛнВП приводит лишь к незначительному улучшению реклассификации риска, которое может влиять на принятие терапевтического решения. Однако недооценка риска по-прежнему возможна у 80–90% пациентов с ТГ  $\geq$  4,5 ммоль/л [52].

Уровни ХС ЛнВП или апоВ являются хорошими маркерами риска ССО при метаболическом синдроме и диабете:

уровни ХС ЛнВП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл) и апоВ < 80 мг/дл желательны для лиц с высоким риском

уровни ХС ЛнВП < 2,2 ммоль/л (< 85 мг/дл) и апоВ < 65 мг/дл – для лиц с очень высоким риском

у лиц с очень высоким риском и с рецидивирующими АССЗ целесообразно достижение ЦУ ХС ЛнВП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) и апоВ < 55 мг/дл [3].

**\*\*\*** Как и значение ХС ЛнВП, показатель апоВ можно измерить не натошак, т.к. на него не влияет величина концентрации ТГ. АпоВ рекомендуется измерять для оценки риска у лиц с легкой или умеренной ГТГ (2–10 ммоль/л), или с очень низким уровнем ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л. ССР оценивается точнее приблизительно у 20% людей, у которых уровень апоВ выше по отношению к уровню ХС ЛНП [3].

**\*\*\*\*** Измерение Лп(а) повторно не следует проводить у одного и того же пациента, поскольку концентрация Лп(а) не претерпевает существенных изменений в течение жизни. Исключениями из этого правила являются обстоятельства, связанные с менопаузой, беременностью, почечной недостаточностью, применением оральных контрацептивов, или при назначении терапии для снижения Лп(а). На концентрацию Лп(а) не влияет характер диеты, однако она минимально увеличивается при воспалении [3].

## Фазы лабораторного исследования

Выделяют 4 фазы определения липидных параметров [3].

### Преданалитическая фаза (тестовый заказ)

Комплексное определение липопротеидов для оценки риска, связанного с атерогенными частицами ЛНП, ремнантами и Лп(а).

### Преаналитическая фаза (забор проб)

Пробы можно забирать, не ориентируясь на время приема пищи<sup>а</sup>, но если ТГ  $\geq$  4,5 ммоль/л (400 мг/дл), забор крови следует проводить натошак.

Анализ целесообразно повторить 2–3 раза с интервалом в 1 неделю, чтобы усреднить биологические вариации получаемых результатов<sup>б</sup>

### Аналитическая фаза (тестовое измерение)

Уравнение Мартина-Хопкинса предпочтительно для расчета ХС ЛНП у пациентов с концентрацией ЛНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и/или концентрацией ТГ 2,0–4,5 ммоль/л (175–400 мг/дл) и в образцах, взятых не натошак.

Прямое определение ХС ЛНП следует использовать при учете ремнантных частиц и для оценки ХС ЛНП, когда концентрация ТГ  $\geq$  4,5 ммоль/л (400 мг/дл).

ХС ЛНП, скорректированный по холестерину, входящему в состав ЛпП(а), следует оценить по крайней мере один раз у пациентов с ранее известным высоким уровнем ЛпП(а) или если пациент не отвечает адекватно на гиполипидемическую терапию.

Определение уровня апоВ дает более точное представление о содержании атерогенных частиц.

Наблюдение за измеренными показателями ХС ЛНП и ХС ЛнВП от базовых измерений до измерений на лечении желательно проводить одним и тем же методом и предпочтительно в одной лаборатории<sup>с</sup>

### Постаналитическая фаза (тестовая отчетность)

Лаборатория должна сообщать результаты по всем липидным параметрам, необходимые для определения характера дислипидемии и выбора гиполипидемической терапии, отмечать аномальные концентрации.

Чрезвычайно высокие концентрации, превышающие контрольные пределы, служат клиницистам основанием для поиска причины аномально высоких значений (например, СГХС)

*Примечания:* <sup>а</sup>Результаты популяционных исследований показывают, что, несмотря на незначительное повышение уровня ТГ и ремнантов после приема пищи, количественные изменения других параметров липидного профиля незначительны у большинства людей, что существенно упрощает процедуру проведения анализа и ускоряет время оценки риска по его данным [63].

<sup>б</sup> Следует критически относиться к оценке липидного профиля в остром периоде ИМ, при острой травме, хирургическом вмешательстве, острой инфекции, остром воспалительном заболевании или беременности. В этот период

уровни ХС ЛНП и других липидных параметров могут быть гораздо ниже, чем до заболевания, в то же время уровень ТГ может существенно повышаться. Рекомендуется повторить анализ липидного профиля при выписке из стационара, по мере выхода из острого состояния и ориентироваться на полученные результаты при назначении дальнейшей гиполипидемической терапии [3].

<sup>c</sup> Удаление сыворотки из пробирки (центрифугирование) осуществляется в течение 3 часов после забора крови и с выполнением измерения липидов в течение 1-2 дней после сбора. Однако перед измерением образцы можно безопасно хранить при +4 °С в течение 3 дней, при –20 °С – в течение 1 месяца и при –80 °С – в течение 1-2 лет [3].

Мероприятия по оптимальной оценке уровней атерогенных липидов, характера дислипидемии, сердечно-сосудистого риска и выбору дальнейшей тактики ведения пациента представлены в таблицах 3 и 4.

Чрезвычайно высокие или низкие показатели теста должны сопровождаться специальными уведомлениями с целью проведения дальнейшего диагностического поиска и коррекции терапии (см. табл. 4). Например, пациенты с ГТГ  $\geq 10$  ммоль/л и синдромом хиломикронемии имеют высокий риск острого панкреатита, но не атеросклероза, т.к. хиломикроны и крупные ЛОНП не проникают через эндотелиальный барьер сосудов [64]. ЛпП(а) выше 97,5-го перцентиля ( $>120$  мг/дл)

ассоциируется с высоким риском развития ИМ и стеноза аортального клапана [63]. Показатель ХС ЛНП  $>5$  ммоль/л у взрослых или  $>4$  ммоль/л у детей может говорить о возможной ГФС, и если этот диагноз подтвержден другими критериями заболевания, следует провести каскадный скрининг в семье пробанда [64, 65]. У пациентов со смешанной ГЛП рутинное генетическое тестирование нецелесообразно [66]. Клиницисты должны исключить вторичные причины ГЛП, используя дополнительные тесты, например исследование тиреотропного гормона (ТТГ), гликированного гемоглобина (HbA1c), ферментов печени и креатинина/рСКФ, если они не были проведены при первом визите пациента [67].

**Таблица 3.** Рекомендации по количественному определению липидов и (апо)липопротеинов в зависимости от риска ССЗ [3]

	Оценка риска ССЗ	Характеристика дислипидемии	Выбор лечения	Цель лечения
<b>Первичные тесты</b>				
ОХС <sup>a</sup>	ДА	Необязательно <sup>b</sup>	Необязательно <sup>b</sup>	Необязательно <sup>b</sup>
ХС ЛВП <sup>c</sup>	ДА <sup>d</sup>	ДА	НЕТ	НЕТ
ТГ	ДА	ДА	ДА	НЕТ
ХС ЛНП	ДА	ДА	ДА	ДА
Ремнанты <sup>a</sup>	Необязательно <sup>e</sup>	Необязательно <sup>e</sup>	НЕТ	Необязательно <sup>e</sup>
ХС ЛнВП <sup>a</sup>	ДА	НЕТ <sup>f</sup>	НЕТ	ДА <sup>g</sup>
<b>Дополнительные тесты</b>				
АпоВ <sup>h</sup>	ДА <sup>g</sup>	ДА <sup>g</sup>	НЕТ	Необязательно <sup>g</sup>
Лп(а)	ДА <sup>i</sup>	ДА <sup>i</sup>	Пока нет <sup>j</sup>	Пока нет <sup>j</sup>

Примечания: <sup>a</sup> в образцах не натощак определяется ХС также в ХМ и их ремнантах; однако у большинства людей ХМ в течение 5–10 мин превращаются в ремнанты [3]. <sup>b</sup> Определяются только ОХС и ТГ в случаях, когда исследование ХС ЛВП, ХС ЛНП недоступно [3]. <sup>c</sup> при измерении ХС ЛВП возможно определить и апоА1 при очень низких концентрациях ХС ЛВП [3]. <sup>d</sup> В сочетании с ОХС, если ХС ЛВП вводится как отдельная переменная в модель оценки риска. Расчет соотношений ОХС/ХС ЛВП, ХС ЛнВП/ХС ЛВП или апоВ/апоА1, которые отражают баланс между атерогенными и нейтральными липопротеинами, можно рассматривать как альтернативу для оценки риска, но не для диагностики или целей лечения [3]. <sup>e</sup> Ремнантные липиды, рассчитанные по формуле ОХС – ХС ЛВП – ХС ЛНП, представляют собой весь остаточный ХС в липопротеидах, богатых ТГ (ЛОНП, ЛПП, ХМ), и самостоятельно как цель лечения рассматриваться не могут, если нет гипертриглицеридемии [3]. <sup>f</sup> ХС ЛнВП, рассчитанный как ОХС – ХС ЛВП, представляет собой ХС в атерогенных липопротеидах [ЛНП, ЛОНП, ЛПП, ХМ, ремнанты и Лп(а)]. ХС ЛнВП дает более точное представление о ССР, чем уровень ХС ЛНП, у пациентов с ГТГ. Однако показатель ХС ЛнВП не может служить критерием для выбора терапии, потому что он не дает представления об уровнях ХС ЛНП и Лп(а) [3]. <sup>g</sup> Оценка риска по апоВ применима у пациентов с гипертриглицеридемией в диапазоне 2–10 ммоль/л, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом [3]. <sup>h</sup> Измерение апоВ или прямое измерение ЛНП, если доступно [3]. <sup>i</sup> Измерение Лп(а) необходимо провести хотя бы один раз в жизни у каждого взрослого человека, особенно у пациентов с преждевременным АССЗ (мужчины  $<55$  лет, женщины  $<60$  лет), с семейным анамнезом преждевременного АССЗ и/или повышенным уровнем Лп(а), СГХС, рецидивирующим АССЗ, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП [3]. <sup>j</sup> Если высокая концентрация Лп(а) действительно является причиной явного отсутствия ответа на лечение, то увеличивать дозу статина нецелесообразно [3].

ХС ЛНП с поправкой на Лп(а) (мг/дл) = ХС ЛНП (мг/дл) – [Лп(а) (мг/дл)  $\times$  0,30]

ЛНП с поправкой на Лп(а) (ммоль/л) = ХС ЛНП (ммоль/л) – [Лп(а) (мг/дл)  $\times$  0,0078] [3].

**Таблица 4.** Интерпретация аномальных концентраций липидов и (апо)липопротеинов на основе порогов прогнозирования риска [3]

Параметр	Порог риска АССЗ	Интерпретация показателей и цель измерения
ТГ <sup>а</sup>	≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	>10 ммоль/л (880 мг/дл): тяжелая ГТГ с риском развития острого панкреатита. Рекомендовано измерение ТГ для дополнительной оценки риска и вторичной цели терапии [3]
ОХС	≥5 ммоль/л (190 мг/дл)	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE [3]
ХС ЛНП	≥3 ммоль/л (115 мг/дл)	>13 ммоль/л (500 мг/дл): высокая вероятность гомозиготной СГХС; >5 ммоль/л (190 мг/дл): вероятность гетерозиготной СГХС; >3,5 – вероятность полигенной ГХС [3]
Ремнанты	Натошак ≥0,8 ммоль/л (30 мг/дл) Не натошак ≥0,9 ммоль/л (30 мг/дл)	
ХС ЛнВП	Натошак ≥3,8 ммоль/л (145 мг/дл) Не натошак ≥3,9 ммоль/л (150 мг/дл)	Рекомендовано для определения вторичной цели терапии [3]
АпоВ	≥1 г/л (100 мг/дл)	Рекомендовано измерение для оценки ССР [3] Показатель <0,1 г/л (10 мг/дл): генетическая абетаполипротеинемия
ХС ЛВП	Мужчины ≤1 ммоль/л (40 мг/дл) Женщины ≤1,2 ммоль/л (45 мг/дл)	Рекомендовано измерение для дополнительной оценки ССР [3]
АпоАI	Мужчины ≤1,2 г/л (120 мг/дл) Женщины ≤1,4 г/л (140 мг/дл)	<0,1 г/л (10 мг/дл): генетическая гипоальфалипопротеинемия [3]
Лп(а)	≥ 30-50 мг/дл (>105 нмоль/л) <sup>b, c</sup>	>120 мг/дл: очень высокий риск инфаркта миокарда и стеноза аортального клапана >180 мг/дл приравнивается к риску FeCG [2]

Примечания: <sup>а</sup> Порог для триглицеридов определяется на основе анализов с поправкой на эндогенный глицерид. Концентрация свободного глицерида в образце обычно 1 мг/дл, что эквивалентно ~10 мг/дл (0,11 ммоль/л) ТГ и может игнорироваться. Повышенные исходные концентрации глицерида могут быть обнаружены у пациентов с сахарным диабетом и хроническим заболеванием почек, а также во время внутривенного вливания липидов, и у этих пациентов может быть ошибочно определен ТГ, если не используется анализ ТГ с коррекцией глицерида [3]. <sup>б</sup> Пороговое значение для Лп(а) должно представлять ≥80-й перцентиль показателя Лп(а) в популяции, что подтверждается большинством исследований [3]. Концентрация липопротеида(а) измеряется в нмоль/л, чтобы отразить концентрацию частиц Лп(а) и избежать влияния количества повторов домена KIV типа 2 на молекулярную массу. Преобразование в мг/дл аппроксимируется делением значений нмоль/л на 2,15 (для линейности R<sup>2</sup> = 0,998) [3]. <sup>с</sup> Не существует единого мнения о том, какое пороговое значение в нмоль/л необходимо использовать для Лп(а); однако для преобразования концентраций Лп(а) из мг/дл в нмоль/л у 13 930 человек из населения Копенгагена в Copenhagen General Population Study провели измерения как в мг/дл, так и в нмоль/л с помощью анализаторов, предоставленных Roche Diagnostics (Роткройц, Швейцария). Корреляция проводилась с помощью линейной регрессии со значением R<sup>2</sup> = 0,996 а преобразование осуществлялось по следующему уравнению: Лп(а), нмоль/л = 2,18 x Лп(а) в мг/дл – 3,83 [3].

## Заключение

Настоящая статья преследует цель ознакомить врачей лабораторной диагностики и клиницистов с современными тестами оценки нарушений липидного обмена. В работе показаны сильные и слабые стороны существующих лабораторных тестов с точки зрения ключевых критериев их применения в клинической практике.

Сахарный диабет, метаболический синдром, абдоминальное ожирение – заболевания, в основе которых лежат сложные нарушения липидного обмена и которые в настоящее время становятся все более распространенными, достигая масштабов эпидемии. Следовательно, новые методические подходы в оценке дислипидемии становятся и будут становиться все более необходимыми. Это подчеркивает важность стандартизации и валидации существующих тестов определения липидов

и липопротеидов, в том числе с внедрением прямых методов определения уровней ХС ЛНП, аПоВ, Лп(а), которые могут стать доступными медицинскими тестами. Развивающиеся новые диагностические технологии предоставляют дополнительную информацию, касающуюся сложной молекулярной природы дислипидемии и могут использоваться для оценки терапии, основанной на современной доказательной медицине при лечении пациентов с высоким риском АССЗ.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

## Conflict of interests

Conflict of interests: none declared.

## Список литературы

1. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Kononov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Ansbeles AA, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dislipidemia*. 2020;1(38):7-40. Russian (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелев А.А., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40).
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. 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.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-1656.
5. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314:138-144.
6. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*. 2015;131:2104-2113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
7. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43:1363-1379. DOI:https://doi.org/10.1194/jlr.R200004-JLR200.
8. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, Forgez P, Bruckert E, Goulinet S, Lagrange D. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res*. 1988;29:442-458.
9. Tribble DL, van den Berg JJ, Motchnik PA, Ames BN, Lewis DM, Chait A, Krauss RM. Oxidative susceptibility of low density lipoprotein subfractions is related to their ubiquinol-10 and alpha-tocopherol content. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:1183-1187. doi: 10.1073/pnas.91.3.1183.
10. Lund-Katz S, Laplaud PM, Phillips MC, Chapman MJ. Apolipoprotein B-100 conformation and particle surface charge in human LDL subspecies: implication for LDL receptor interaction. *Biochemistry*. 1998;37:12867-12874. https://doi.org/10.1021/bi980828.
11. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:221-226. doi: 10.1097/MOL.0000000000000067.
12. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:305-311. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833b7756.
13. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res*. 1982;23:97-104.
14. Griffin BA, Caslake MJ, Yip B, Tait GW, Packard CJ, Shephard J. Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. *Atherosclerosis*. 1990;83:59-67. doi: 10.1016/0021-9150(90)90131-2.

15. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem.* 1994;40:571-573.
16. Mora S. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. *Circulation.* 2009;119:2396-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819359.
17. 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.org/10.1515/cclm-2019-1253.
18. Descamps OS, Bruinaux M, Guilmot PF, Tonglet R, Heller FR. Lipoprotein concentrations in newborns are associated with allelic variations in their mothers. *Atherosclerosis.* 2004;172:287-298. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.002.
19. O'Keefe JH Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-2146. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.046.
20. Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, DeJesus JM, Ogden C. Trends in serum lipids among US youths aged 6 to 19 years, 1988-2010. *JAMA.* 2012;308:591-600. doi: 10.1001/jama.2012.9136.
21. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA.* 2012;308:1545-1554. doi: 10.1001/jama.2012.13260.
22. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012;366:321-329. DOI: 10.1056/NEJMoa1012848.
23. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-1565. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
24. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
25. Ference BA, Grabam I, Tokgozogl L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
26. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161:161-172. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
27. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57:1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233.
28. Van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation.* 2016;134:611-624. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
29. Boffa MB, Koschinsky ML. Screening for and management of elevated Lp(a). *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(11):417. doi: 10.1007/s11886-013-0417-8.
30. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992;90:52-60. doi: 10.1172/JCI115855.
31. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000;102:1082-1085. doi.org/10.1161/01.CIR.102.10.1082.
32. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Woblgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014;129:635-642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406>.
33. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1146-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.023.
34. O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, Sloan S, Ren AF, Hoffman EB, et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:520-527.
35. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.
36. Melita H., Manolis A.A., Manolis T.A., Antonis S., Manolis A.S. Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: A Missing Link for Premature Atherosclerotic Heart Disease and/or Residual Risk.//*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021 Oct. 20. doi:10.1097/FJC.0000000000001160. Online ahead of print.
37. Emerging Risk Factors Collaboration, Ergou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063
38. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA. Cardiol.* 2018;3:619-627. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
39. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11:e001696. doi: 10.1161/CIRGEN.117.001696.
40. Ellis KL, Boffa MB, Sabekkar A, Koschinsky ML, Watts GF. The renaissance of lipoprotein(a): brave new world for preventive cardiology? *Prog Lipid Res.* 2017;68:57-82. doi: 10.1016/j.plipres.2017.09.001.

41. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:177–192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
42. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shab PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926–933. doi.org/10.1161/01.CIR.103.7.926.
43. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the trial. *JAMA*. 2006;295:1556–1565. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
44. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078–2087. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
45. Di Bartolo BA, Psaltis PJ, Bursill CA, Nicholls SJ. Translating evidence of HDL and plaque regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:1961–1968. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.307026.
46. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019;51(2):131–141. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062.
47. Farukhi Z, Mora S. The Future of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Era of Nonfasting Lipid Testing and Potent Low-Density Lipoprotein Lowering. *Circulation*. 2018;137(1):20–23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031857, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
48. Myers GL, Cooper GR, Henderson LO, Hassemer DJ, Kimberly MM. Standardization of lipid and lipoprotein measurement. Rifai N, Warnick GR, Domoniczak MH eds. AACC Press Washington. Handbook of lipoprotein testing. 2000:717–748.
49. Martin SS, Blaha MJ, Elsbazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732–739. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.079.
50. Martin SS, Blaha MJ, Elsbazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *J Am Med Assoc*. 2013;310:2061–2068. doi: 10.1001/jama.2013.280532.
51. Cartier LJ, St-Coeur S, Robin A, Lagace M, Douville P. Impact of the Martin/Hopkins modified equation for estimating LDL-C on lipid target attainment in a high risk patient population. *Clin Biochem*. 2020;76:35–37. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.12.002.
52. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, Friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation: insights from the FOURIER trial. *J Am Med Assoc Cardiol*. 2018;3:749–753. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1533.
53. Johns Hopkins Medicine. Johns Hopkins medical apps. LDL Cholesterol Calculator. Available at <https://www.hopkinsmedicine.org/apps/all-apps/ldl-cholesterol-calculator>. Accessed 26 August 2019.
54. Palmer MK, Barter PJ, Lundman P, Nicholls SJ, Toth PP, Karlson BW. Comparing a novel equation for calculating low-density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation: a VOYAGER analysis. *Clin Biochem*. 2019;64:24–29 <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.10.011>.
55. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem*. 2009;55:888–894. doi: 10.1373/clinchem.2008.117929.
56. Martin SS, Blaha MJ, Elsbazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310(19):2061–2068. doi:10.1001/jama.2013.280532.
57. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
58. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002;48:236–254. doi.org/10.1093/clinchem/48.2.236.
59. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation*. 2018;137:10–19. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030677.
60. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1065–1072. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.005.
61. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2014;60(12):1519–1523. doi: 10.1373/clinchem.2014.227710.
62. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at

- desirable concentration cut-points - a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016;37:1944-1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>.*
63. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655-666. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
  64. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia 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;34:3478-3490. doi.org/10.1093/eurheartj/eht273.
  65. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425-2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
  66. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice.* 2017;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EPI171764.APPGL.
-