

Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004

© А.А. Кузнецов^{1,2}, Г.С. Маль², В.М. Мануйлов³

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

³ ГБУЗ МО «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область

Для цитирования: Кузнецов Андрей Александрович – ORCID 0000-0001-6290-1195, Маль Галина Сергеевна – ORCID 0000-0003-1712-5005, Мануйлов Владимир Михайлович – ORCID 0000-0002-0854-8922. Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004

Абстракт

Цель исследования. Проанализировать распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском и провести поиск статистической взаимосвязи с клиническим фенотипом пациентов.

Материалы и методы. У 124 больных очень высокого сердечно-сосудистого риска в поперечном (одномоментном) исследовании определяли уровень липопротеида (а) (Лп(а)) иммунохемилюминесцентным методом. После получения результатов проводилась ассоциация повышенных значений уровня Лп(а) с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидными состояниями.

Результаты. В ходе проведения исследования показано, что средняя концентрация Лп(а) в наблюдаемой группе составила 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл. У 33,9% больных (n=42) зарегистрировано повышение значений Лп(а) более 30 мг/дл, которое ассоциировалось с повышенным риском диагностирования перенесенного инфаркта миокарда ($\chi^2=0,003$; ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,4-6,9; p=0,003).

Заключение. Скрининговое определение уровня Лп(а) хотя бы один раз в жизни позволяет обозначить категорию пациентов с более высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, в том числе при достижении целевых диапазонов холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: липопротеид (а), дислипидемия, сердечно-сосудистый риск.

Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk

A.A. Kuznetsov^{1,2}, G.S. Mal², V.M. Manuilov³

¹ Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³ Pushkin Clinical Hospital named after Prof. Rozanova V.N., Moscow region, Russia

For citation: Andrei Akexandrovich Kuznetsov – ORCID 0000-0001-6290-1195, Galina Sergeevna Mal – ORCID 0000-0003-1712-5005, Vladimir Mikhailovich Manuilov – ORCID 0000-0002-0854-8922 Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2021;3(56):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004.

Abstract

Aim. To analyze the prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk and to search for a statistical relationship with the clinical phenotype of patients.

Materials and methods. In 124 patients with very high cardiovascular risk, the level of lipoprotein (a) (Lp(a)) was determined by immunochemiluminescence in a cross-sectional (one-stage) study. After receiving the results, the association of elevated Lp(a) levels with risk factors for cardiovascular diseases and comorbid conditions was carried out.

Results. During the study, it was shown that the average concentration of Lp(a) in the observed group was 18.8 [9.3; 42.2] mg/dl. In 33.9% of patients (n=42), an increase in Lp(a) values of more than 30 mg/dl was recorded, which was associated with an increased risk of diagnosing a myocardial infarction ($\chi^2=0.003$; OR 3.2 95% CI 1.4-6.9; p=0.003).

Conclusion. Screening determination of Lp(a) levels, at least once in a lifetime, allows you to identify a category of patients with a higher risk of developing cardiovascular events, including when reaching the target ranges of low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: lipoprotein (a), dyslipidemia, cardiovascular risk.

Поступила/Received: 24.03.2024

Рецензия получена/Review received: 26.04.2024

Принята в печать/Accepted: 01.07.2024

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения

ИМ – инфаркт миокарда

Лп(а) – липопротеид (а)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Введение

На протяжении многих десятилетий болезни системы кровообращения (БСК) остаются ведущей причиной инвалидизации и смерти трудоспособного населения как в мире, так и в Российской Федерации. В 2020 году были представлены систематизированные результаты глобального регистра Global Burden of Disease, демонстрирующие кратное увеличение как новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире с 1990 по 2019 гг.: с 271 млн до 523 млн, так и количества смертельных исходов от данной патологии: с 12,1 млн до 18,6 млн [1]. Основным причинным фактором развития всех ССЗ является атеросклероз, интенсивность прогрессирования которого находится в непосредственной зависимости от особенностей

нарушения липидного обмена [2]. На сегодняшний день существует достаточное количество лекарственных инструментов, в том числе инновационных – «таргетных», нацеленных на количественный контроль уровня холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности (ХС ЛНП) – наиболее значимого и изученного лабораторного маркера атеросклероза. Согласно актуальным клиническим рекомендациям [3], у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с целью снижения бремени ССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза, необходимо снижение ХС ЛНП до целевого уровня – менее 1,4 ммоль/л, однако в ряде работ показано, что, несмотря на достижение целевого диапазона, у некоторых больных сохраняется высокий риск (до 80%) развития сердечно-сосудистых катастроф [4]. По современным

представлениям, причиной этому может служить повышенный уровень липопротеида (а) (Лп(а)) – генетически детерминированного липопротеида, являющегося независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [5].

Впервые Лп(а) описал в 1963 г. K. Berg как ранее неизвестный атерогенный липопротеид плазмы крови, содержащий апобелок В100 [6]. Лп(а) состоит из липидного ядра, подобного ХС ЛНП, включая аполипопротеид В100, который связан одной дисульфидной связью с апобелком (а), имеющим структурное сходство с плазминогеном [7], что позволяет Лп(а) одномоментно влиять на атерогенез и тромбогенез. Уровень Лп(а) до 90% обусловлен генетически и передается по аутосомно-доминантному типу наследования (на хромосоме 6q26-27), оставаясь на постоянном уровне в течение всей жизни [8].

Концентрация Лп(а) у человека варьирует в широких пределах, различаясь в популяции от 0,1 мг/дл до 300 мг/дл. В Российской Федерации средние значения Лп(а) составляют 16 мг/дл (ДИ у мужчин: 5-44 мг/дл, ДИ у женщин: 6-48 мг/дл). На сегодняшний день нет единого мнения о целевом значении Лп(а). Согласно данным многочисленных клинических исследований, уровень Лп(а) более 50 мг/дл ассоциируется с повышенным ССР [9], однако в других исследованиях, в том числе с менделевской рандомизацией, показано, что наибольшее значение имеет градиция уровня Лп(а), начиная со значения 30 мг/дл [10,11]. В настоящее время не существует зарегистрированных лекарственных препаратов, позволяющих влиять на концентрацию Лп(а), тем не менее проводится ряд исследований, цель которых – показать клинические преимущества от снижения концентрации Лп(а) с помощью таргетной медикаментозной терапии [12].

Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нарушений липидного обмена от 2023 г. [3], определение Лп(а) рекомендовано хотя бы раз в жизни всем людям, особенно пациентам с отягощенным семейным анамнезом. Однако, обязательное определение данного показателя не входит в критерии оценки качества медицинской помощи, что приводит к гиподиагностике гиперлипопротеидемии (а) и отсутствию понимания причины клинически значимой ранней манифестации атеросклероза у конкретного больного. Таким образом, актуальным является изучение распространенности повышенного уровня Лп(а) у больных очень высокого ССР с целью накопления данных.

Цель исследования – проанализировать распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким ССР и провести поиск статистической взаимосвязи с клиническим фенотипом пациентов.

Материалы и методы

В поперечное (одномоментное) наблюдательное исследование были включены 124 больных, находящихся на лечении в кардиологическом отделении №2 круглосуточного стационара №2 ГБУЗ МО «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.» с июня 2023 года по январь 2024 года. Средний возраст участников исследования составил $60,7 \pm 10,6$ года, 40,3% из них принадлежали к мужскому полу ($n=50$). Всем пациентам было предложено однократное определение концентрации Лп(а) вместе с другими стандартными лабораторными исследованиями за счет средств больницы в частной клинико-диагностической лаборатории ООО «ДиаЛаб Плюс» по договору межлабораторного аутсорсинга. Проведение настоящего исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №3 от 16.03.2020) и соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 80 лет; очень высокий ССР согласно шкале Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) для стран с очень высоким кардиоваскулярным риском – у больных в возрасте 40-69 лет, и по шкале SCORE2-OP – у больных старше 70 лет [13]; 3 пациента в возрасте 30-39 лет были включены в исследование в связи с наличием сопутствующей хронической болезни почек и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,72 м² по формуле CKD-EPI (2 человека) и семейной гиперхолестеринемии в сочетании с факторами риска (1 человек) [3]. Критерии невключения: возраст больных старше 80 лет, отказ от участия в исследовании.

У всех пациентов фиксировали наличие традиционных факторов риска ССЗ: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, повышенная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ.

Количественный уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе UniCel Dxl 600 серии Access (производитель: Beckman Coulter, США). Концентрацию ХС ЛНП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS 120 (Китай). Пробы крови для исследований забирались однократно из локтевой вены утром, не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 28.0.1 (IBM,

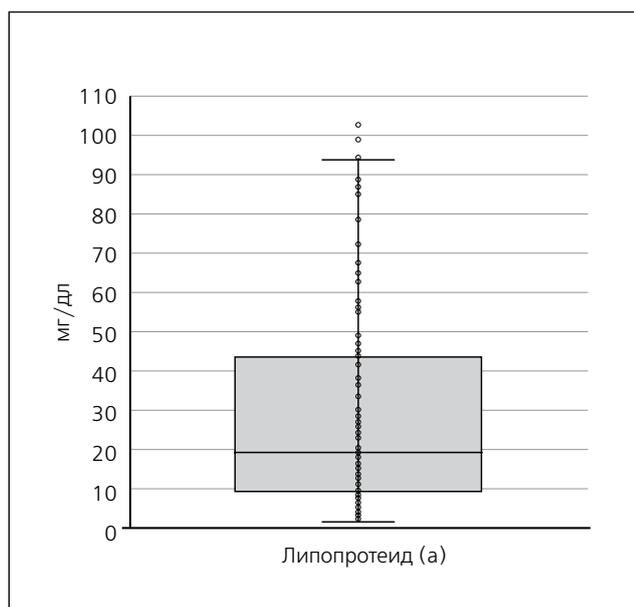
США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса или при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). При нормальном распределении количественные показатели представлялись как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, при распределении отличным от нормального – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Для оценки сопоставимости между двумя исследуемыми группами по уровню Лп(а) использовали критерий Манна-Уитни (в связи с распределением отличным от нормального у данного показателя). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнительный анализ качественных параметров использовался с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера (для выборок менее 10).

Результаты исследования

В настоящее исследование были включены 50 мужчин и 74 женщины. Артериальная гипертензия была диагностирована у 87,9% пациентов ($n=109$), ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 38,7% больных ($n=48$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 8,9% ($n=11$), ожирением страдали 45,2% ($n=56$), сахарным диабетом 2 типа – 35,5% ($n=44$), курили – 30,6% ($n=38$), концентрация ХС ЛНП среди всех пациентов составила $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л.

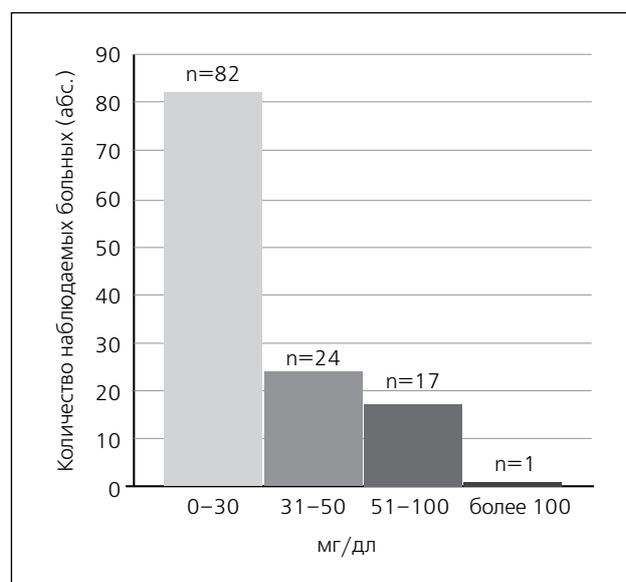
Анализ результатов исследования установил, что у 66,1% ($n=82$) его участников уровень Лп(а) не превышал целевых границ (< 30 мг/дл) (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение концентрации Лп(а) среди участников исследования



Средняя концентрация сывороточного Лп(а) среди всех пациентов составила $18,8 [9,3; 42,2]$ мг/дл (рис. 2). При этом уровень Лп(а) у больных, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы, такие как ИМ и ОНМК, составил $25,3 [11,4; 49,4]$ мг/дл ($p < 0,05$) и $29,1 [11,9; 51,2]$ мг/дл ($p < 0,05$) соответственно, а средний возраст манифестации сердечно-сосудистых событий составил $60,1 \pm 9,5$ года – у пациентов с перенесенным ИМ и $69,4 \pm 3,9$ года – для больных, перенесших ОНМК.

Рисунок 2. Распространенность значений Лп(а) у больных с очень высоким ССР



У 33,9% ($n=42$) участников исследования уровень Лп(а) составил более 30 мг/дл и у 14,5% ($n=18$) уровень Лп(а) составил более 50 мг/дл. Сравнительная характеристика больных с нормальным и повышенным уровнем Лп(а) представлена в таблице 1.

С целью поиска взаимосвязей повышенного уровня Лп(а) (> 30 мг/дл) с различными характеристиками больных был проведен однофакторный регрессионный анализ. На уровень Лп(а) не влияла половая принадлежность, курение, повышенная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, сопутствующий сахарный диабет 2 типа. Не было найдено корреляционных зависимостей уровня Лп(а) от уровня ХС ЛНП ($r=0,004$, $p=0,97$) и возраста ($r=-0,16$, $p=0,08$). Не найдена достоверная зависимость повышенного уровня Лп(а) с перенесенным ОНМК ($\chi^2=0,13$, $p=0,18$), однако показана достоверная ассоциация повышения уровня Лп(а) > 30 мг/дл с перенесенным ИМ. Среди больных, перенесших ИМ, было 25 (59,5%) пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и 17 (40,5%) – со значением менее 30 мг/дл ($\chi^2=0,002$; ОШ 3,8; 95% ДИ: 1,7-8,2; $p < 0,001$). Вместе с этим перенесенный ИМ был диагностирован у 24 пациентов с нормальным значением Лп(а)

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп с дифференциацией по уровню Лп(а)

Показатель	Лп(а) менее 30 мг/дл (n=82)	Лп(а) более 30 мг/дл (n=42)	p
Возраст, годы	62,6±9,7	56,8±11,3	0,01
Мужской пол, n (%)	30 (36,6)	20 (47,6)	0,25
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (89)	36 (85,7)	0,57
Курение, n (%)	26 (31,7)	12 (28,6)	0,84
Перенесенный ИМ, n (%)	24 (29,3)	24 (57,1)	0,003
Перенесенное ОНМК, n (%)	5 (6,1)	6 (14,3)	0,18
Отягощенная наследственность, n (%)	13 (15,8)	9 (21,4)	0,46
Ожирение, n (%)	37 (45,1)	19 (45,2)	0,99
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (37,8)	13 (30,9)	0,55
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,5]	3,1 [2,2; 3,8]	0,78

Примечания: Лп(а) – липопротеид (а), ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

(29,3%) и у 24 больного с повышенной концентрацией Лп(а) (57,1%) ($\chi^2=0,003$; ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,4-6,9; $p=0,003$).

Обсуждение

В результате проведения многочисленных исследований было показано, что повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития атеросклеротических ССЗ [5]. В нашем исследовании средний уровень Лп(а) среди всех его участников составил 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл, при этом повышенный уровень Лп(а), более 30 мг/дл, определялся только у 33,9% больных, что согласуется с результатами популяционного исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки в 2016 году, где было показано, что из более чем 500 тыс. пациентов повышенный уровень Лп(а) был диагностирован у 35-35,9% больных [14], и не согласуется с результатами крупного Копенгагенского исследования, в котором приняли участие 9330 добровольцев, у которых средний уровень Лп(а) составил 8,5-12 мг/дл [15], что несколько ниже значений, полученных в нашем исследовании, и может быть связано с особенностями выборки больных (мы включали пациентов стационара кардиологического отделения, большая часть которых имела в анамнезе ССЗ). Также полученные нами результаты согласуются с небольшим накопленным опытом изучения распространенности гиперлипидемии (а) в Российской Федерации. Так, по представленным данным группы ученых из Красноярска, среди 263 обследованных пациентов у 43% было диагностировано повышение концентрации Лп(а) выше 30 мг/дл [16], в наблюдательном исследовании, проведенном в кардиологическом отделении ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ (г. Москва) в 2018-2020 гг., среди 81 исследованного больного у 29,6% уровень Лп(а) составил более 30 мг/дл [17], в 2022 г.

Гайсёнок О.В. в своем исследовании показал, что средние значения Лп(а) у больных с каротидным атеросклерозом составляют $52,8 \pm 61,4$ мг/дл [18].

Благодаря полученным данным за последние годы в многочисленных популяционных исследованиях стало ясно, что распространенность гиперлипидемии (а) достаточно высока и находится в границах от 5% до 25% у населения разных стран [19]. Обнаружение пациентов с повышенными значениями Лп(а) позволяет предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы благодаря использованию новых таргетных классов препаратов, которые нацелены на снижение уровня Лп(а). В частности, в крупных многоцентровых рандомизированных проспективных исследованиях продемонстрировано снижение уровня Лп(а) на 25-30% в процессе длительного лечения ингибиторами пропротеин-конвертазы субтилизин-кексининового типа 9, однако назначение этой группы препаратов больным с гиперлипидемией (а) может происходить только off label. Несмотря на то что сейчас единственным доступным методом снижения повышенного уровня Лп(а) является экстракорпоральное удаление липидов (имеющее значительные ограничения, такие как инвазивность и дороговизна), на сегодняшний день проходят клинические испытания II и III фазы антисмыслового олигонуклеотида – пелакарсена (TQJ230), в том числе в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством член-корр. РАН Кухарчука В.В.

При сравнительной оценке уровня Лп(а) среди всех участников нашего исследования и больных с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями мы обнаружили повышение средних значений Лп(а) у лиц с ИМ в анамнезе до 25,3 [11,4; 49,4] мг/дл ($p<0,05$) и у больных с перенесенным ОНМК – до 29,1 [11,9; 51,2] мг/дл ($p<0,05$).

Полученные нами данные подтверждают результаты исследования, проведенного в 2020 г. группой ученых из ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург), где была продемонстрирована статистически достоверная разница в концентрации Лп(а) у больных с перенесенным ИМ в анамнезе и без него ($69,3 \pm 6,3$ нмоль/л против $14,2 \pm 12,8$ нмоль/л, $p < 0,005$) [20].

При проведении логистического однофакторного регрессионного анализа нами не найдено достоверной взаимосвязи повышенных значений Лп(а) с гендерной принадлежностью, возрастом, курением, повышенной массой тела, отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, уровнем ХС ЛНП и перенесенным ОНМК ($\chi^2=0,13$, $p=0,18$). Однако нами выявлено, что с высокой статистической достоверностью ($p < 0,001$) перенесенный ранее ИМ увеличивает в 3,8 раза (95% ДИ: 1,7-8,2) вероятность обнаружения уровня Лп(а) более 30 мг/дл, а повышенный уровень Лп(а), в свою очередь, повышает вероятность диагностирования перенесенного инфаркта миокарда в 3,2 раза.

Заключение

Скрининговое исследование больных очень высокого ССР, госпитализированных в кардиологическое отделение, установило, что средний уровень

Лп(а) составил 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл с повышением до 25,3 [11,4; 49,4] мг/дл ($p < 0,05$) у больных с перенесенным ИМ и до 29,1 [11,3; 51,2] мг/дл ($p < 0,05$) – у больных с перенесенным ОНМК. Вместе с тем у 33,9% пациентов диагностирована гиперлипопротеидемия (а) с концентрацией Лп(а) более 30 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) увеличивает вероятность диагностирования перенесенного инфаркта миокарда в 3,2 раза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study did not have sponsorship

Список литературы / References

1. Roth GA, Mensab GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Ezbov MV, Kubarchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Anciferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелец А.А., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Yang SQ, Liu HX, Yu XQ, Tong L, Chen X, Qi LY, et al. Elevated lipoprotein(a) levels as an independent predictor of long-term recurrent events in patients with acute coronary syndrome: An observational, retrospective cohort study. *Coronary Artery Dis*. 2022;33(5):385-393. doi: 10.1097/MCA.0000000000001134.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore'n 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(23):2844-2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
6. Berg K. A new serum type system in man - the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-382. doi: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
7. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-137. doi: 10.1038/330132a0.
8. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa0902604.

9. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimyn L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-1989. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063.
10. Zueva IB, Baratasvili GG, Krivososov DS, Buch AV, Urumova EL, Sidorkevich SV, Vilyaninov VV. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. The current state of the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;1(57):219-255. In Russian. (Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Урумова Е.Л., Сидоркевич С.В., Вильянинов В.В. Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017;1(57):219-255.
11. Dieplinger B, Lingenbel A, Baumgartner N, Poelz E, Dieplinger H, Haltmayer M, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem.* 2007;53(7):1298-1305. doi: 10.1373/clinchem.2007.088013.
12. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
13. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
14. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2239-2245. doi: 10.1161/atvbaha.116.308011.
15. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117(2):176-184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
16. Emelianchik VS, Marcilovceva OV, Homchenkov RV, Moiseeva AM, Chernova AA, Emelianchik EU, et al. Lipoprotein (a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(7):5499. In Russian. (Емельянич В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В., Моисеева А.М., Чернова А.А., Емельянич Е.Ю., и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярска. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5499). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499.
17. Rogojina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, Bragnik VA, Zubova EA, Ivanova LI, Zateishchikov DA. Lipoprotein (a) as a marker of hereditary disorders of the lipid metabolism system in patients with early manifestation of coronary heart disease. *Clinical practice.* 2023;14(2):36-43. In Russian. (Рогожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Зубова Е.А., Иванова Л.А., Затеищиков Д.А. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений системы липидного обмена у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36-43). doi: 10.17816/clinpract133628.
18. Gaisnok O.V. Analysis of predicting the detection of carotid atherosclerosis depending on the gradations of lipoprotein (a) levels. *Health risk analysis.* 2022;3:133-142. In Russian. (Гайснок О.В. Анализ прогнозирования выявления каротидного атеросклероза в зависимости от градаций уровня липопротеина (а). Анализ риска здоровью. 2022;3:133-142). doi: 10.21668/health.risk/2022.3.13.
19. Shapiro MD, Haddad T, Weintraub HS, Nicholls SJ, Kastelein J, Leitersdorf E, et al. Lipoprotein(A) levels in population with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: a subanalysis from the Lp(A) heritage study. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(8):1633. doi: 10.1161/S0735-1097(23).02077-6.
20. Parshina SA, Sveklina TS. The diagnostic significance of lipoprotein (a) levels in the development of cardiovascular events. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy.* 2020;39(1):112-114. In Russian. (Паршина С.А., Свеклина Т.С. Диагностическое значение уровня липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020;39(1):112-114). doi: 10.17816/rmmar43367.