

## ЛИПОПРОТЕИН (а) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СТАДИЕЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**ГИМАДЕЕВА АЛСУ ДАМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7644-7587; аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-906-322-52-75, e-mail: alsena@bk.ru

**БАЛЕЕВА ЛАРИСА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7974-5894; канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-905-314-35-45, e-mail: larisabaleeva151@gmail.com

**ГАЛЕЕВА ЗУЛЬФИЯ МАРСЕЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9580-3695; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-265-85-64, e-mail: maktub29@mail.ru

**ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-296-16-43, e-mail: agalyavich@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – сопоставление уровня липопротеина (а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда с клинико-лабораторными, инструментальными параметрами и показателями липидного обмена, включая пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). **Материал и методы.** Обследовано 119 пациентов [средний возраст составил (58,24±8,10) года, 97 мужчин и 22 женщины] с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включающее проведение коронарной ангиографии. Забор образцов крови проводился на вторые сутки инфаркта миокарда. Определение уровня липопротеина (а) в крови проводилось методом иммунотурбидиметрии (RANDOX). Уровни PCSK9 в крови определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия). **Результаты и их обсуждение.** У 26 (30,2%) пациентов уровни липопротеина (а) были выше 50 мг/дл, у 93 (69,7%) пациентов уровни липопротеина (а) были ниже 50 мг/дл. Медиана липопротеина (а) составила 18,00 мг/дл (7,05–38,20): у мужчин – 17,80 мг/дл (7,90–35,40), у женщин – 19,80 мг/дл (3,90–72,15) ( $p=0,7974$ ). Минимальный уровень липопротеина (а) был равен 1 мг/дл, максимальный – 117 мг/дл. Медиана липопротеина (а) у пациентов с сахарным диабетом II типа составила 12,50 мг/дл (5,80–19,00), у пациентов без сахарного диабета – 19,90 мг/дл (7,50–50,60) ( $p=0,0406$ ). У пациентов с сахарным диабетом II типа была выявлена значимая прямая корреляция между уровнем липопротеина (а) и числом тромбоцитов ( $r = 0,479$ ;  $p=0,0280$ ). У курящих пациентов имелась значимая обратная корреляция между уровнем липопротеина (а) и PCSK9 ( $r = -0,538$ ;  $p=0,0119$ ) и значимая прямая корреляция между уровнем липопротеина (а) и протромбином ( $r = 0,458$ ,  $p=0,0214$ ). **Выводы.** У пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом II типа уровни липопротеина (а) ниже, чем у пациентов без сахарного диабета. У пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом II типа имеется прямая корреляция уровня липопротеина (а) с числом тромбоцитов. У курящих пациентов с инфарктом миокарда имеется обратная корреляция между уровнями липопротеина (а) и PCSK9 и прямая корреляция между уровнями липопротеина (а) и протромбином. **Ключевые слова:** липопротеин (а), инфаркт миокарда, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

**Для ссылки:** Липопротеин (а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда / А.Д. Гимадеева, Л.В. Балеева, З.М. Галеева, А.С. Галявич // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 5. – С.15–19. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).15-19.

## LIPOPROTEIN (a) IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**GIMADEEVA ALSU D.**, ORCID ID: 0000-0001-7644-7587; postgraduate student of the Department of cardiology advanced training faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-906-322-52-75, e-mail: alsena@bk.ru

**BALEEVA LARISA V.**, ORCID: 0000-0002-7974-5894; assistant of professor of the Department of cardiology advanced training faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-905-314-35-45, e-mail: larisabaleeva151@gmail.com

**GALEEVA ZULFIA M.**, ORCID: 0000-0002-9580-3695; associate professor of the Department cardiology advanced training faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-917-265-85-64, e-mail: maktub29@mail.ru

**GALYVICH ALBERT S.**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-296-16-43, e-mail: agalyavich@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to compare the level of lipoprotein (a) in patients with acute stage of myocardial infarction to clinical and laboratory parameters, instrumental parameters and lipid metabolism indicators, including **type 9 proprotein convertase subtilizin/kexin (PCSK9)**. **Material and methods.** 119 patients with myocardial infarction with and without ST segment lifting on the electrocardiogram were examined [mean age (58,24±8,10) years, 97 men and 22 women]. All patients underwent a standard examination including coronary angiography. Blood samples were taken on the 2nd day after myocardial infarction. The blood lipoprotein (a) level was determined by immunoturbidimetry (RANDOX). Blood PCSK9 levels were determined by the immunoenzyme assay using the Human PCSK9 ELISA test system (BioVendor, Czech Republic). **Results and discussion.** In 26 (30,2%) patients, lipoprotein (a) levels

were above 50 mg/dL, and in 93 (69,7%) patients, lipoprotein (a) levels were below 50 mg/dL. The median value for lipoprotein (a) was 18,00 mg/dL (7,05–38,20): in men – 17,80 mg/dL (7,90–35,40), and in women – 19,80 mg/dL (3,90–72,15) ( $p=0,7974$ ). The minimum level of lipoprotein (a) was 1 mg/dL, the maximum level was 117 mg/dL. The median for lipoprotein (a) in patients with type II diabetes was 12,50 mg/dL (5,80–19,00), in patients without diabetes – 19,90 mg/dL (7,50–50,60) ( $p=0,0406$ ). In patients with type II diabetes mellitus there was revealed a significant direct correlation between lipoprotein (a) level and platelet count ( $r = 0,479$ ,  $p=0,0280$ ). Smoking patients had a significant inverse correlation between lipoprotein (a) level and PCSK9 ( $r = 0,538$ ,  $p=0,0119$ ) and a significant direct correlation between lipoprotein (a) level and prothrombin ( $r = 0,458$ ,  $p=0,0214$ ). **Conclusion.** Patients with myocardial infarction having type II diabetes mellitus have lower levels of lipoprotein (a) than patients without diabetes mellitus. Patients with myocardial infarction with type II diabetes mellitus have a direct correlation of lipoprotein (a) level with platelet count. Smoking patients with myocardial infarction have inverse correlation between lipoprotein (a) levels and PCSK9 and a direct correlation between lipoprotein (a) and prothrombin levels.

**Key words:** lipoprotein (a), myocardial infarction, type 9 proprotein convertase subtilisin/kexin (PCSK9).

**For reference:** Gimadeeva AD, Baleeva LV, Galeeva ZM, Galyavich AS. Lipoprotein (a) in patients with acute myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (5): 15-19. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(5).15-19.

**Введение.** Липопротеин (а) (Лп(а) – генетически детерминированный липопротеин, который обладает про-атерогенными, про-тромботическими, про-воспалительными и про-окислительными свойствами [1]. По данным как популяционных эпидемиологических исследований, так исследований пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), высокие уровни Лп(а) ассоциируются с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Наблюдательные и генетические данные также подтверждают причинную взаимосвязь между высокими уровнями Лп(а) и высоким риском ССЗ, такими как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт [3]. Показано, что имеются этнические особенности во взаимосвязи уровня Лп(а) и риском ИМ. Так, в исследовании оценивались различия в концентрации Лп(а) в 7 этнических группах. Высокие концентрации Лп(а) (более 50 мг/дл) ассоциировались со значимым увеличением риска ИМ во всех популяциях, за исключением групп арабского и африканского происхождения [4]. Консенсус Европейского кардиологического общества по Лп(а) отметил линейную ассоциацию между Лп(а) и сердечно-сосудистыми событиями [5].

Изучение свойств Лп(а) и создание способов воздействия на него может существенно изменить подходы к снижению кардиоваскулярного риска [6]. Несмотря на это, исследований по взаимосвязи Лп(а) с клиническими и лабораторными параметрами при ИМ не так много.

**Цель исследования** – сопоставление уровня Лп(а) у пациентов с ИМ с клинико-лабораторными, инструментальными параметрами и с показателями липидного обмена, включая PCSK9.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 119 пациентов с острой стадией инфаркта миокарда (ИМ), подтвержденным общепринятыми критериями: увеличение уровня тропонина I, типичная клиническая картина, характерные изменения ЭКГ, данные коронарографии. Критериями включения в исследование были: острая стадия ИМ, возраст пациентов от 30 до 70 лет, подписанное информированное согласие пациента. Критериями исключения были: возраст пациента старше 70 лет, отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании, хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового

кровотока менее чем за 6 мес до включения в исследование, уровень креатинина плазмы крови более 160 мкмоль/л, печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады II или III степени, брадикардия  $\leq 50$  уд/мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, беременность и период лактации, алкоголизм и наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем поступившим в стационар пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови, ЭКГ, определение индекса массы тела (ИМТ), определение факта курения, определение уровней N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (про-MНУП), липидов, глюкозы плазмы крови, пропротеин конвертазы субтилизин/кесин типа 9 (PCSK9), подсчет баллов по шкале Gensini по данным коронарной ангиографии.

Забор образцов крови производился на вторые сутки инфаркта миокарда. Образцы крови замораживались при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Определение уровня Лп(а) в крови проводилось методом иммунорадиоиметрии (RANDOX). Определение уровня PCSK9 в крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. У пациентов было получено добровольное информированное согласие на принятие участия в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

**Методы статистического анализа.** Проверку на нормальность распределения определяли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределения использовали медиану (Me), квартили (Q1–Q3). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Для выявления ассоциации между уровнем Лп(а) и другими количественными переменными использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** В исследование было включено 119 пациентов с ИМ с подъемом (61 человек) и без подъема (58 человек) сегмента ST [средний возраст составил (58,24±8,10) года, 97 мужчин и 22 женщины] на ЭКГ. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Лп(а) – до 50 мг/дл и более 50 мг/дл. Основные лабораторные и инструментальные показатели пациентов в зависимости от уровня Лп(а) представлены в *табл. 1*.

Проводилось сопоставление основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) II типа, факта курения.

У 26 (30,2%) пациентов уровни Лп(а) были выше 50 мг/дл, у 93 (69,7%) пациентов уровни Лп(а) были

ниже 50 мг/дл. Медиана Лп(а) составила 18,00 мг/дл (7,05–38,20): у мужчин – 17,80 мг/дл (7,90–35,40), у женщин – 19,80 мг/дл (3,90–72,15) ( $p=0,7974$ ). Минимальный уровень Лп(а) был равен 1 мг/дл, максимальный – 117 мг/дл.

Не было найдено значимой корреляции уровня Лп(а) с возрастом, артериальной гипертензией, уровнем фибриногена, семейным анамнезом ИБС, шкалой Gensini.

СД II типа имелся у 21 (17,65%) пациента. Медиана Лп(а) у пациентов с СД II типа составила 12,50 мг/дл (5,80–19,00), у пациентов без СД – 19,90 мг/дл (7,50–50,60) ( $p=0,0406$ ). Основные лабораторные и инструментальные показатели пациентов в зависимости от наличия СД II типа представлены в *табл. 2*.

Таблица 1

Лабораторные и инструментальные показатели пациентов в зависимости от уровня Лп(а)

Показатель	Лп(а) <50 мг/дл (n=93), Me (Q1–Q3)	Лп(а)>50 мг/дл (n=26), Me (Q1–Q3)	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,41 (25,39–31,05)	26,81 (24,17–29,31)	0,0438
N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	523,50 (189,00–1530,00)	1246 (193,75–2184,00)	0,2940
Тропонин I, нг/мл	10,20 (2,64–37,90)	28,45 (6,07–83,50)	0,0478
Общий холестерин, ммоль/л	5,12 (4,35–5,47)	4,45 (4,24–5,44)	0,178
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,20 (2,80–3,60)	3,05 (2,65–3,65)	0,7184
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	107,35 (90,62–117,73)	107,05 (94,47–114,85)	0,9972
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	78 (70,00–95)	76 (66,00–82,75)	0,241
Число тромбоцитов (10×9)	255,00 (221,00–315,00)	245,50 (206,25–299,50)	0,777

Таблица 2

Лабораторные и инструментальные показатели пациентов в зависимости от наличия СД II типа

Показатель	Без СД (n=98), Me (Q1–Q3)	С СД II типа (n=21), Me (Q1–Q3)	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,51 (24,54–30,67)	30,22 (28,71–33,8)	0,0016
N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	516 (201,00–1523,50)	847 (135,00–1754,50)	0,8009
Тропонин I, нг/мл	11,00 (3,30–52,40)	23,00 (2,85–50,80)	0,8858
Общий холестерин, ммоль/л	4,90 (4,31–5,59)	4,89 (4,43–5,38)	0,6780
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,20 (2,80–3,70)	3,00 (2,60–3,50)	0,3292
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	105,90 (91,68–117,38)	111,20 (99,20–118,20)	0,5231
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	78,00 (70,00–93,00)	76 (66,00–94,00)	0,5878
Число тромбоцитов (10×9)	249,00 (219,00–314,00)	256,00 (239,00–302,00)	0,5243

У пациентов с СД II типа была обнаружена значимая прямая корреляция между уровнем Лп(а) и числом тромбоцитов ( $r = 0,479$ ;  $p=0,0280$ ).

Курящих пациентов с ИМ было 25 человек. У них была выявлена значимая прямая корреляция между уровнем Лп(а) и протромбином ( $r = 0,458$ ;  $p=0,0214$ ). Также у курящих пациентов была обнаружена значимая обратная корреляция между уровнями Лп(а) и PCSK9 ( $r = -0,538$ ;  $p=0,0119$ ).

Лп(а) имеет два основных свойства – про-атерогенное, сходное с эффектом холестерина липопротеидов низкой плотности, и про-тромботическое, сходное с эффектом плазминогена [7–9]. Согласно Европейским рекомендациям измерение уровня Лп(а) следует проводить в следующих случаях: раннее возникновение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), семейная гиперхолестеринемия, семейный анамнез ССЗ или повышенные уровни Лп(а), повторные ССЗ, несмотря на оптимальное лечение статином, а также 5% и более 10-летний риск фатального ССЗ по шкале SCORE [10].

Оба эффекта Лп(а) – про-атерогенный и про-тромботический – имеют непосредственное отношение к возникновению ИМ. В связи с этим изучение роли Лп(а) в генезе ИМ имеет важное значение в практическом отношении.

**Целью** нашего исследования было сопоставление уровня Лп(а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда с клинико-лабораторными, инструментальными параметрами и с показателями липидного обмена, включая PCSK9.

Мы не нашли значимой связи уровня Лп(а) с возрастом, наличием артериальной гипертензии, семейным анамнезом ИБС, уровнем фибриногена, шкалой Gensini.

Имеются исследования, посвященные изучению Лп(а) у пациентов с СД. Повышенный уровень Лп(а) считают независимым фактором риска развития ССЗ при СД II типа [11]. В отличие от этих данных, в нашем исследовании у пациентов с ИМ и с СД II типа медиана Лп(а) была на 59,2% ниже, чем у пациентов без СД.

Кроме того, мы обнаружили, что у пациентов с СД II типа имелась значимая прямая корреляция между уровнем Лп(а) и числом тромбоцитов. Данный факт, на наш взгляд, может косвенно говорить о взаимосвязи Лп(а) и тромбоцитов в генезе ИМ у пациентов с СД II типа.

Известно, что курение является фактором риска ССЗ и возникновения ИМ. 21% наших пациентов были курящими. В этой подгруппе пациентов была выявлена значимая прямая корреляция между уровнем Лп(а) и протромбином, что также может косвенно свидетельствовать о совместном про-тромботическом эффекте курения и Лп(а).

Имеются данные о патогенетической связи Лп(а) и PCSK9 [12]. В работе [13] авторы нашли, что имеется ассоциация уровней PCSK9 и Лп(а) у лиц с показателем Лп(а) более 30 мг/дл. Исследователями было предложено использовать определение уровней Лп(а) и PCSK9 в качестве биомаркеров сердечно-сосудистого риска.

В опубликованной ранее работе [14] мы выявили значимую обратную корреляцию уровня PCSK9 с уровнями общего холестерина ( $r = -0,45$ ;  $p=0,008$ ), холестерина липопротеидов высокой плотности ( $r = -0,42$ ;  $p=0,029$ ) и холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r = -0,47$ ;  $p=0,003$ ), но только у пациентов с ИМ и с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Кроме того, у курящих пациентов с ИМ нами была обнаружена значимая обратная корреляция между уровнями PCSK9 и холестерина липопротеидов высокой плотности ( $r = -0,45$ ;  $p=0,039$ ,  $n=22$ ). В данном исследовании мы выявили значимую отрицательную связь уровня Лп(а) и PCSK9 только у курящих пациентов.

**Выводы.** У пациентов с ИМ и с СД II типа уровни Лп(а) ниже, чем у пациентов без СД. У пациентов с ИМ и с СД II типа имеется прямая корреляция уровня Лп(а) с числом тромбоцитов. У курящих пациентов с ИМ имеется обратная корреляция между уровнями Лп(а) и PCSK9 и прямая корреляция между уровнями Лп(а) и протромбином.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Уровни липопротеина (а) и пропротеинового конвертазы субтилизин кексин типа 9 у пациентов с инфарктом миокарда», утвержденной ученым советом 16.11.2017 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tsimikas, S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies / S. Tsimikas // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69. – P.692–711.
2. Nordestgaard, B. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology / B. Nordestgaard, A. Langsted // J. Lipid Res. – 2016. – Vol. 57. – P.1953–1975.
3. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association / D. Wilson, T. Jacobson, P. Jones [et al.] // J. Clin. Lipid. – 2020. – Vol. 1. – P.155–156.
4. On behalf of the INTERHEART Investigators Circulation / G. Paré, Çaku, M. McQueen [et al.] // Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. – 2019. – Vol. 139. – P.1472–1482.
5. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status / B. Nordestgaard, M. Chapman, K. Ray [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P.2844–2853.
6. Gencer, B. Lipoprotein(a): the perpetual supporting actor / B. Gencer, F. Mach // Eur. Heart J. – 2018. – Vol.39. – P.2597–2599.
7. Lipoprotein (a): The revenant / B. Gencer, F. Kronenberg, E. Stroes, F. Mach // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P.1553–1560.
8. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) / K. Schmidt, A. Noureen, F. Kronenberg, G. Utermann // J. Lipid Res. – 2016. – Vol. 57. – P.1339–1359.
9. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in

- humans / F. Van der Valk, S. Bekkering, J. Kroon [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P.611–624.
10. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias / A. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P.2999–3058.
  11. Elevated lipoprotein (a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study / T.-S. Lim, J.-S. Yun, S.-A. Cha [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P.1110–1119.
  12. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events / P. Ridker, N. Rifai, G. Bradwin, L. Rose // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P.554–560.
  13. PCSK9 Association With Lipoprotein (a) / H. Tavori, D. Christian, J. Minnier [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119. – P.29–35.
  14. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда / А.Д. Гимадеева, А.С. Галявич, З.М. Галеева, Л.В. Балева // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 25. – С.42–44.
- REFERENCES**
1. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 692–711. doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042.
  2. Nordestgaard B, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016; 57: 1953–1975.
  3. Wilson D, Jacobson T, Jones P, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipid*. 2020; 1: 155-156.
  4. Paré G, Çaku, McQueen M, et al. On behalf of the INTERHEART Investigators *Circulation*. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. 2019; 139: 1472–1482.
  5. Nordestgaard B, Chapman M, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2844–2853.
  6. Gencer B, Mach F. Lipoprotein(a): the perpetual supporting actor. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2597–2599.
  7. Gencer B, Kronenberg F, Stroes E, Mach F. Lipoprotein(a): The revenant. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1553–1560.
  8. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57: 1339–1359.
  9. van der Valk F, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016; 134: 611–624.
  10. Catapano A, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999–3058.
  11. Lim T-S, Yun J-S, Cha S-A. et al. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2016; 31 (6): 1110–1119.
  12. Ridker P, Rifai N, Bradwin G, Rose L. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016; 37: 554–560.
  13. Tavori H, Christian D, Minnier J, et al. PCSK9 Association With Lipoprotein(a). *Circ Res*. 2016; 119: 29-35.
  14. Gimadeeva AD, Galyavich AS, Galeeva ZM, Baleeva LV. Urovni proprotein konvertazy subtilizin/keksin 9 tipa u pacientov s ostrym infarktomiokarda [Levels of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction]. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal [Russian journal of cardiology]*. 2020; 25: 42-44.