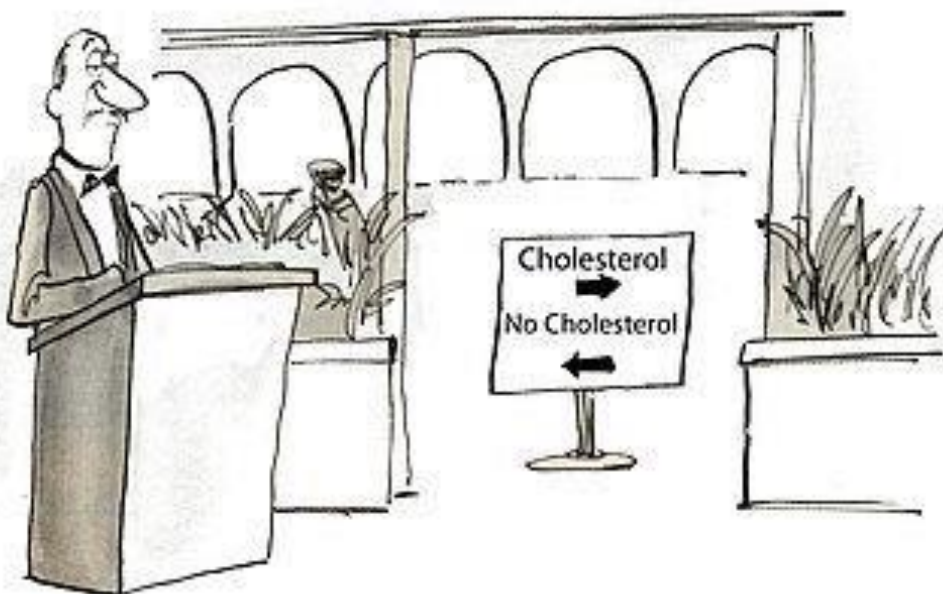


## ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ИНВИТРО



**Исследование показателей липидного обмена крайне важно для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Лаборатория Инвитро стремится давать как можно более полную, комплексную и оправданную с точки зрения доказательной медицины продукцию и информацию по тестам липидного профиля. Наши принципы перечислены ниже и более подробно описаны в статье.**

1. Выдача результатов липидного профиля для взрослых приводится с комментариями, содержащими пороги желательного уровня с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых рисков, обновленными в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.
2. Для пациентов младше 18 лет результаты выдаются с приведением референсных интервалов для пола и возраста.
3. Есть возможность исследования липидных профилей не натошак с расчетом по модифицированной формулой NIN для корректной выдачи ХС ЛПНП при состоянии не натошак (формула Фридвальда имеет большую погрешность).
4. Для ряда исследований, в зависимости от результата, может быть добавлено указание в комментарии к результату о возможной наследственной причине нарушения липидного обмена.
5. Дополнительный расчетный параметр в расширенном профиле: ХС ЛПНП – скорректированный по ЛП(а).
6. Дополнительные лабораторные продукты для оценки остаточного кардиориска: ХС не-ЛПВП и ремнантный холестерин.
7. Фенотипирование липопротеинов – выполнение электрофореза липидов (подробнее [по ссылке](#)).

## 8. Генотипирование для оценки случаев семейной гиперхолестеринемии (подробнее [по ссылке](#)).

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклеротическими изменениями сосудов, и их осложнения (инфаркт, инсульт) остаются ведущей причиной смерти населения как в нашей стране, так и во всем мире. На сегодняшний день основным подходом к снижению смертности, обусловленной этими причинами, считают профилактику – мероприятия, направленные на уменьшение воздействия факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней. Некоторые факторы повышенного риска относятся к т. н. не модифицируемым (**мужской пол, старший возраст**). На другие (**курение, артериальное давление, уровень холестерина**) можно воздействовать, эффективно снижая риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Для выбора стратегии эффективной профилактики сначала следует определить степень риска для конкретного человека с учетом индивидуальных факторов. Для этого используют шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая позволяет рассчитать индивидуальный риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет. Часть пациентов может быть сразу отнесена к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска в соответствии с имеющимся кардиологическим диагнозом. В числе факторов риска при таком подсчете учитывается уровень общего холестерина и его фракций.

### **Интерпретация результата: референсный интервал или целевые значения**

Любой результат лабораторного теста следует интерпретировать в зависимости от цели обследования и конкретной клинической ситуации, в совокупности с данными клинического осмотра и результатами других исследований.

Результат пациента может оцениваться либо относительно референсного интервала (РИ) (пределов, в которые укладываются значения для 95% условно здоровых людей соответствующего пола и возраста), либо относительно клинических порогов, установленных в результате медицинских исследований для определенных целей (в т. ч. для подтверждения вероятного диагноза, при этом диагностический порог показателя может быть разным в зависимости от подозреваемого заболевания, оценки потенциального риска развития патологии, прогноза, контроля эффективности направленной терапии и пр.). Такие пороги значений показателя, используемые для определенных клинических заключений и принятия врачебных решений, могут не совпадать со статистически установленными РИ.

РИ и целевые пороги являются опорными значениями для интерпретации результата, но раскрывают его с разных позиций. Так, результат, который укладывается в статистически принятый РИ, может отвечать на вопрос: «Здоров ли пациент, укладывается ли его результат в обычный популяционный интервал, отличается ли он от ожидаемого результата?». Оценка результата в таком формате используется при первичном обследовании, если отсутствуют общепринятые клинические пороги. Клинические пороги, исходя из названия, дают ответ на другой вопрос: «Есть ли у пациента риск/наличие подозреваемого заболевания, какова

вероятность развития этого заболевания, исходя из порога?». Устанавливая клинические пороги, мы четко отвечаем на медицинский вопрос: превышение результатом порога может служить маркером конкретного заболевания или патологического состояния. При этом один и тот же тест может иметь несколько клинических порогов, исходя из задач интерпретации.

Применительно к показателям липидного профиля в настоящее время рекомендуется указывать на бланке результата установленные экспертами желательные пороги с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти пороговые значения можно рассматривать как границы вероятного повышения кардиориска или как целевые значения, которые необходимо достичь в ходе липидснижающей терапии.

### **Лаборатория Инвитро с 2019 года расширила спектр выполняемых исследований и провела обновления в составе дополнительных расчетных параметров в рамках липидного профиля:**

- 07.2019 – в липидные профили введен расчет холестерина не-ЛПВП (суммы всех атерогенных фракций холестерина).
- 01.2020 – введены для использования, в соответствии с текущими клиническими рекомендациями, дополнительные комплексы липидных тестов для условий взятия проб «не натощак».
- 04.2020 – выведен из профилей расчетный параметр «Индекс атерогенности» в связи отсутствием рекомендаций по его использованию в текущих клинических рекомендациях по диагностике и контролю дислипидемий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.
- 04.2020 – расширенный липидный профиль для состояния «не натощак» дополнен расчетным параметром «Ремнантный холестерин». Введены отдельные мини-профили для оценки расчетных параметров «Холестерин неЛПВП» и «Ремнантный холестерин».
- 04.2020 – расширенные липидные профили натощак и не натощак, включающие исследование липопротеина (а) дополнены расчетным параметром «Холестерин ЛПНП с поправкой на ЛП(а)».
- 04.2020 – в липидных профилях для условий «не натощак» изменена формула расчета холестерина ЛПНП (формула Фридвальда заменена на усовершенствованную формулу Sampson (National Institutes of Health, NIH)).

### **Спектр измеряемых и расчетных параметров липидного профиля в Инвитро в настоящее время включает (рис. 1):**

1. **Холестерин общий** – используется для индивидуальной оценки кардиориска, показатель рекомендуется применять в сочетании с измерением холестерина-ЛПВП и в комплексе с другими факторами, в т. ч. используя таблицы SCORE (см. ниже). Желательные значения для практически здоровых лиц при отсутствии дополнительных факторов риска определены в комментариях по интерпретации. Целесообразно стремиться к их достижению, практикуя здоровый образ жизни и правильное питание, это снижает риск инфаркта и инсульта.

2. **Холестерин ЛПНП** – атерогенная фракция холестерина в крови. Желательные значения ЛПНП для практически здоровых лиц при отсутствии дополнительных факторов риска определены в комментариях по интерпретации. Целевые значения ЛПНП при лечении для лиц высокого и очень высокого риска указывает лечащий врач. Наблюдение за концентрацией холестерина ЛПНП у пациента до и во время лечения (измеренное или рассчитанное) в идеале должно проводиться с использованием одного и того же документированного метода исследования. Наиболее распространенный вариант оценки холестерина ЛПНП – расчетный по формуле Фридвальда, с учетом измеренной концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП и триглицеридов (в Инвитро используется в общем случае в липидных профилях для состояния натошак). Доступен также метод независимого прямого измерения (в Инвитро предлагается отдельным тестом и используется в некоторых профилях в качестве рефлекс-теста при высоких триглицеридах, а также в мини-профилях для расчета ремнантного холестерина). Существуют и иные варианты расчетного метода, в том числе по формуле Sampson (NIH), позволяющей улучшить точность расчетов при повышенном уровне триглицеридов и в диапазоне низких значений ЛПНП (в ИНВИТРО используется в скрининговом и расширенном липидных профилях для состояния не натошак).
3. **Холестерин ЛПВП** – антиатерогенная фракция холестерина, «полезный холестерин», низкие значения этой доли холестерина при оценке кардиориска рассматриваются как неблагоприятный фактор, что рекомендовано учитывать в комплексной оценке индивидуальных рисков (см. уточнения на основе ЛПНП к таблицам SCORE).
4. **Холестерин не-ЛПВП** – весь холестерин, за вычетом холестерина ЛПВП (понятие включает холестерин атерогенных фракций: липопротеидов низкой, очень низкой и промежуточной плотности – ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, ЛП(а)). Не-ЛПВП холестерин в настоящее время используется в обновленных алгоритмах оценки кардиорисков – системах SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons). Холестерин не-ЛПВП должен быть целью вторичной терапии у пациентов с гипертриглицеридемией от легкой до умеренной степени тяжести, у которых измерение или расчет холестерина ЛПНП менее точны.
5. **Триглицериды** – в оценке кардиориска повышенный уровень триглицеридов свидетельствует о необходимости комплексного анализа других факторов риска. Увеличение уровня триглицеридов связывают с повышением кардиориска.
6. **Холестерин ЛПОНП** – холестерин липопротеинов очень низкой плотности – частиц, обогащенных триглицеридами. Используют расчетный показатель на основе измерения триглицеридов и известного соотношения триглицеридов и холестерина в ЛПОНП. В оценке кардиорисков высокий уровень указывает на повышенный риск.
7. **Ремнантный холестерин** – остаточный холестерин, который рассчитывается как общий холестерин за вычетом холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности; иными словами, это холестерин всех атерогенных фракций, кроме ЛПНП. Этот параметр объединяет холестерин липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов, в

состоянии натошак это преимущественно липопротеины очень низкой (а также промежуточной) плотности, в состоянии не натошак к этим двум фракциям добавляется остаточный холестерин хиломикронов.

8. **Аполипопротеин А1** – белок, входящий в состав липопротеинов высокой плотности. Как и при интерпретации ХС ЛПВП, низкие значения апоА1 указывают на высокий кардиориск.
9. **Аполипопротеин В** – белок, связанный с липопротеидами низкой, промежуточной, очень низкой плотности и ЛП(а). Высокая концентрация этого белка указывает на повышение количества частиц, которые содержат атерогенный холестерин и может рассматриваться как независимый фактор кардиориска. Измерение апоВ, основного белкового компонента ЛПНП, также можно использовать для оценки количества частиц ЛПНП. Однако измерение апоВ также включает ЛПОНП, ЛПНП, ЛП(а) и остатки хиломикронов.
10. **апоА1/апоВ** – отношение апоА1 к апоВ. В оценке кардиориска понижение этого отношения говорит о повышенном риске.
11. **Липопротеин (а)** – ЛП(а), атерогенные частицы, сходные с ЛПНП. Высокий уровень может указывать на наследственное нарушение липидного обмена.
12. **Холестерин ЛПНП с поправкой на ЛП(а)** – поскольку при оценке содержания ЛПНП как расчетным, так и прямым методом в полученное значение попадает также холестерин ЛП(а), коррекция полученного результата с учетом результата оценки уровня липопротеина (а) позволяет более точно оценивать холестерин ЛПНП. Это важно для пациентов с повышенным уровнем ЛП(а) в контроле терапии, поскольку ЛПНП и ЛП(а) по-разному реагируют на терапию липидснижающими препаратами (статинами).

### **Текущие клинические рекомендации профессиональных сообществ, принятые за основу лабораторией Инвитро, по интерпретации результатов тестов липидного профиля**

С рекомендациями по определению категории риска с использованием показателей липидного профиля (включая таблицы SCORE, SCORE2, SCORE2-OP), целям и стратегии липидснижающей терапии для пациентов групп высокого и очень высокого риска можно в деталях ознакомиться здесь:

- 2020 НОА/РКО/РДА – Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – №. 1. – С. 7-40.  
[https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics\\_and\\_correction\\_2020.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics_and_correction_2020.pdf)
- 2020 ЕАК/НОА – Кухарчук В. В. и др. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) //Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №. 2. – С. 6-29. <https://www.heartj.asia/jour/article/view/6203>

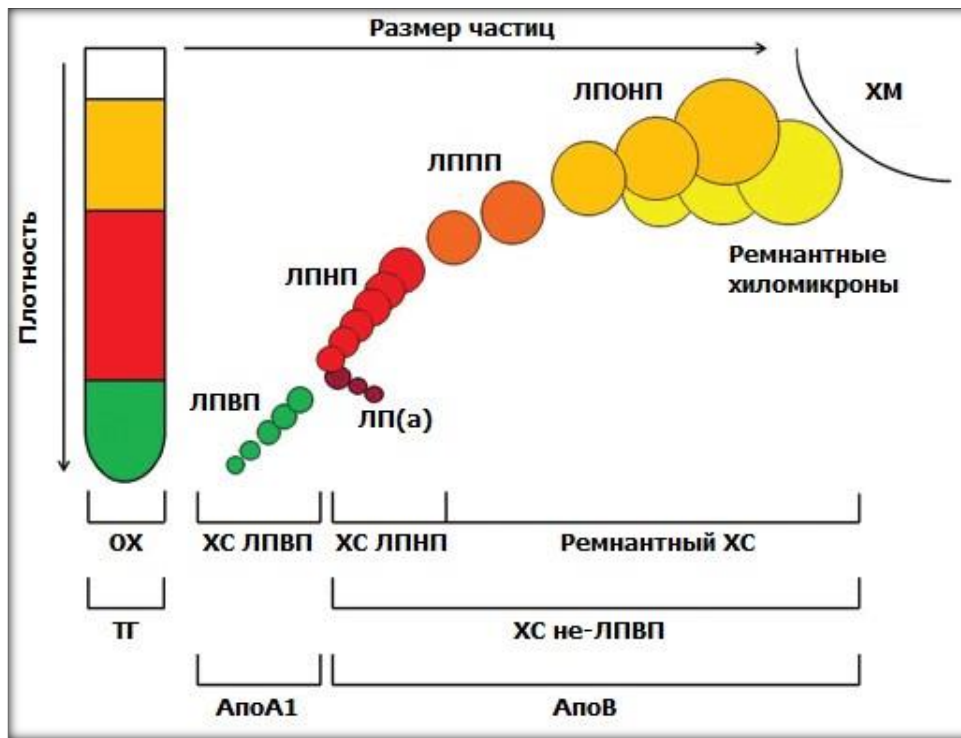
- 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA – Grundy S. M. et al. Cholesterol clinical practice guidelines //American College of Cardiology. – 2018. – Т. 1097. – №. 18. – С. 39033-39038.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/>
- 2019 ESC/EAS – Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines 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) //European heart journal. – 2020. – Т. 41. – №. 1. – С. 111-188.  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false>
- 2020 – Sampson M. et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia //JAMA cardiology. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. 540-548.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2761953>
- 2021 ESC – Visseren F. L. J. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) //European heart journal. – 2021. – Т. 42. – №. 34. – С. 3227-3337.  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>

### **Некоторые актуальные аспекты лабораторной оценки липидного обмена**

В рамках современных стратегий по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний для активного выявления болезней и их факторов риска проводится скрининг населения (включающий оценку показателей липидного профиля). Комплексный анализ результатов обследования позволяет оценить индивидуальный риск (низкий, умеренный, высокий и очень высокий) и применить эффективные профилактические меры по его снижению.

**Рис. 1. Характеристика липопротеинов в зависимости от размеров и плотности и их лабораторные маркеры.**





### **ХС ЛПНП как основной параметр при оценке атерогенного потенциала плазмы и определении целей липидснижающей терапии**

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является значимым фактором риска развития атеросклероза и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Его можно регулировать применением лекарственной липидснижающей терапии (частично – диетой). Индивидуальные, целевые значения этого показателя указывают в качестве цели терапии. Отнесение пациентов к той или иной группе риска влияет на выбор индивидуальных целей ХС ЛПНП при липидснижающей терапии (пациентам с высоким риском нужна более агрессивная терапия и достижение более низких целевых значений ХС ЛПНП).

Для динамического контроля эффективности липидснижающей терапии, в соответствии с текущими рекомендациями, может применяться как рутинный липидный профиль с расчетом ХС ЛПНП по формуле Фридвальда (с использованием результатов измерения общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов), так и методы прямого измерения ХС ЛПНП.

При расчете ХС ЛПНП с применением формулы Фридвальда используется информация о среднем соотношении триглицеридов/холестерина в остаточных липопротеинах. Поскольку это отношение постепенно увеличивается в ЛПОНП и хиломикронах по мере того, как гипертриглицеридемия и хиломикронемия все больше возрастают, на некоторых их уровнях уравнение дает завышение для ХС ЛПОНП и, следовательно, занижение для ХС ЛПНП. Формула Фридвальда становится все более неточной при концентрациях триглицеридов от 2,3 до 4,5 ммоль/л и считается не валидной, если триглицериды более 4,5 ммоль/л. Существуют и иные варианты расчетного метода, в том числе формула Sampson (или формула NIH – National Institutes of Health по названию Национального института здоровья США, сотрудниками которого она была разработана), позволяющая улучшить точность расчетов при повышенном уровне триглицеридов

и в диапазоне низких значений ЛПНП (в Инвитро используется в скрининговом и расширенном липидных профилях для состояния не натощак).

Альтернативой расчетным методам оценки ХС ЛПНП выступает исследование концентрации ХС ЛПНП прямым определением, что не требует выполнения дополнительных тестов для расчета. В настоящее время на рынке представлен широкий перечень реагентов для прямого определения, однако недостаток стандартизации методов приводит к тому, что существуют реагент-зависимые различия в получаемых результатах. В зависимости от используемого метода могут быть приняты различные решения о лечении или возникнуть противоречие в результатах, если образцы пациента для мониторинга исследуются в разных лабораториях с использованием разных методов или, когда меняется метод. Если оценка эффективности терапии проводится по результатам ХС ЛПНП, выполненным прямым определением, то наблюдение за пациентом, от первичного обследования до исследования во время липидснижающей терапии, в идеале должно проводиться одним и тем же методом (предпочтительно в той же лаборатории на одном и том же оборудовании), чтобы минимизировать ошибочные классификации риска сердечно-сосудистых заболеваний.

На текущий момент существенного преимущества использования ХС ЛПНП прямым определением по сравнению с ХС ЛПНП по формуле Фридвальда в пробах крови с концентраций триглицеридов  $<4,5$  ммоль/л не установлено. При этом большинство клинических испытаний, демонстрирующих доказательную базу снижения ХС ЛПНП при терапии статинами, использовали уравнение Фридвальда. Поэтому этот метод в настоящее время остается наиболее распространенным.

Исторически сложившаяся концепция классических показателей липидного профиля, их оценка и интерпретация претерпели существенные изменения в современной липидологии. Образцы крови натощак были стандартом для определения липидов. Взятие крови натощак снижает концентрацию триглицеридов, что позволяет более точно оценить ХС ЛПНП с помощью уравнения Фридвальда. Следует отметить, что первоначально разработанные клинические пороги для ХС ЛПНП были определены в популяционных исследованиях с использованием проб пациентов, взятых натощак и расчетах ХС ЛПНП по формуле Фридвальда.

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями экспертов, требование состояния натощак перед взятием пробы на липидный профиль не во всех ситуациях является обязательным и может зависеть от клинической задачи при назначении исследования (см. табл. 1). Исследование липидного профиля в условиях не натощак с целью оценки сердечно-сосудистых рисков в рамках первичной профилактики, по мнению ряда экспертов, может быть даже более информативным, чем исследование натощак, поскольку в состоянии не натощак человек находится большую часть суток. Допустимость проведения скрининга липидов не натощак утверждена в клинических рекомендациях профессиональных сообществ РФ. Соответствующие варианты исследований предлагаются в Инвитро, с изменениями используемых порогов для интерпретации по некоторым параметрам. Следует отметить, что проведение исследований не натощак удобнее для пациента и направляющего врача, поскольку позволяет выполнить взятие



крови в день визита, без дополнительного посещения процедурного кабинета в состоянии натощак.

**Таблица 1.** Зависимость требования состояния натощак 8-12 часов для липидного профиля от клинической задачи при его назначении.

<b>Клиническая задача при назначении липидного профиля</b>	<b>Условия взятия пробы</b>
Оценка исходного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не получающих лечение, обследуемых с целью первичной профилактики.	Допустимо и натощак, и не натощак
Уточнение диагноза метаболического синдрома.	Допустимо и натощак, и не натощак
При проведении гиполипидемической терапии для оценки остаточного риска.	Предпочтительно натощак
Оценка состояния здоровья пациентов, подверженных риску панкреатита.	Предпочтительно натощак
Диагностика гипертриглицеридемии.	Предпочтительно натощак
Скрининг и наблюдение за пациентами с семейным анамнезом генетической гиперлипидемии или преждевременного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.	Для диагностики генетических видов дислипидемий целесообразно применять расширенное исследование липидного профиля натощак

Если в назначения врача входят какие-либо другие тесты, требующие обязательного взятия крови натощак (например, определение уровня глюкозы), исследование липидов целесообразно проводить одновременно в тех же условиях.

Кроме того, обследование натощак может потребоваться, если:

- полученное не натощак значение триглицеридов превышает 4,5 ммоль/л, или ранее уже была диагностирована гипертриглицеридемия;
- проводится медикаментозное лечение гипертриглицеридемии;
- проводится лечение панкреатита, связанного с гипертриглицеридемией.

В остальных ситуациях при исследовании липидов можно ориентироваться на правила, приведенные в табл. 1.

## **Роль холестерина не-ЛПВП и липопротеина (а) в оценке сердечнососудистых рисков и контроле терапии**

Первым показателем, который использовался как критерий для выбора терапии и контроля ее эффективности, служил ХС ЛПНП. Однако накапливаются данные, которые указывают на то, что использование исключительно ХС ЛПНП в качестве критерия эффективности липидснижающей терапии не является эффективной стратегией для всех пациентов, отчасти потому, что появилось доказательство того, что уровни ЛПОНП, ремнантный холестерин и липопротеин (а) также имеют связь с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Современная доказательная база рекомендаций рассматривает целевые терапевтические значения ХС ЛПНП в зависимости от степени риска возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с отягощенным анамнезом и высоким риском требуется большее снижение ХС ЛПНП. Однако нередко в индивидуальной практике и у пациентов, которые достигали целевых значений ХС ЛПНП и даже имели концентрацию  $<1,8$  ммоль/л, развивались осложнения сердечно-сосудистых заболеваний или отмечалось прогрессирование атеросклероза. Это объясняется присутствием других атерогенных фракций липопротеинов, содержащих ремнантный (остаточный) холестерин. Накопление в крови ремнантных частиц, богатых триглицеридами после приема пищи, является важным фактором атерогенеза. Ремнантный холестерин соответствует холестерину, который не входит в состав ЛПНП и ЛПВП. В состоянии натощак это холестерин ЛПОНП и ЛППП, а в состоянии не натощак также входит в состав ремнантных хиломикрон. Фракции, содержащие ремнантный холестерин, вносят остаточный или «скрытый» риск, не определяемый при исследовании ХС ЛПНП, который вносит значительный вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и подчеркивает необходимость применения персонализированного врачебного подхода с использованием дополнительных маркеров.

Выявить скрытый риск возможно с помощью расчетного показателя **«холестерин не-ЛПВП»**. Этот показатель объединяет весь холестерин, за исключением ХС ЛПВП, то есть суммарно все атерогенные липопротеины: низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), хиломикроны и ЛП(а). В отличие от ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП учитывает атерогенный потенциал ремнантных липопротеинов. Следовательно, ХС не-ЛПВП обеспечивает более полную оценку риска, чем ХС ЛПНП у пациентов с гипертриглицеридемией.

Современная лабораторная оценка липидного профиля сталкивается с двумя важными проблемами. Возрастающее количество людей с ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом увеличивает число пациентов с повышенной концентрацией триглицеридов даже в состоянии натощак. В пробах с выраженным повышением уровня триглицеридов корреляция между ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП значительно снижается. У пациентов с умеренной гипертриглицеридемией в диапазоне от 2,3–4,5 ммоль/л ХС не-ЛПВП, показывает намного лучшее соответствие с классификацией риска сердечно-сосудистых заболеваний.

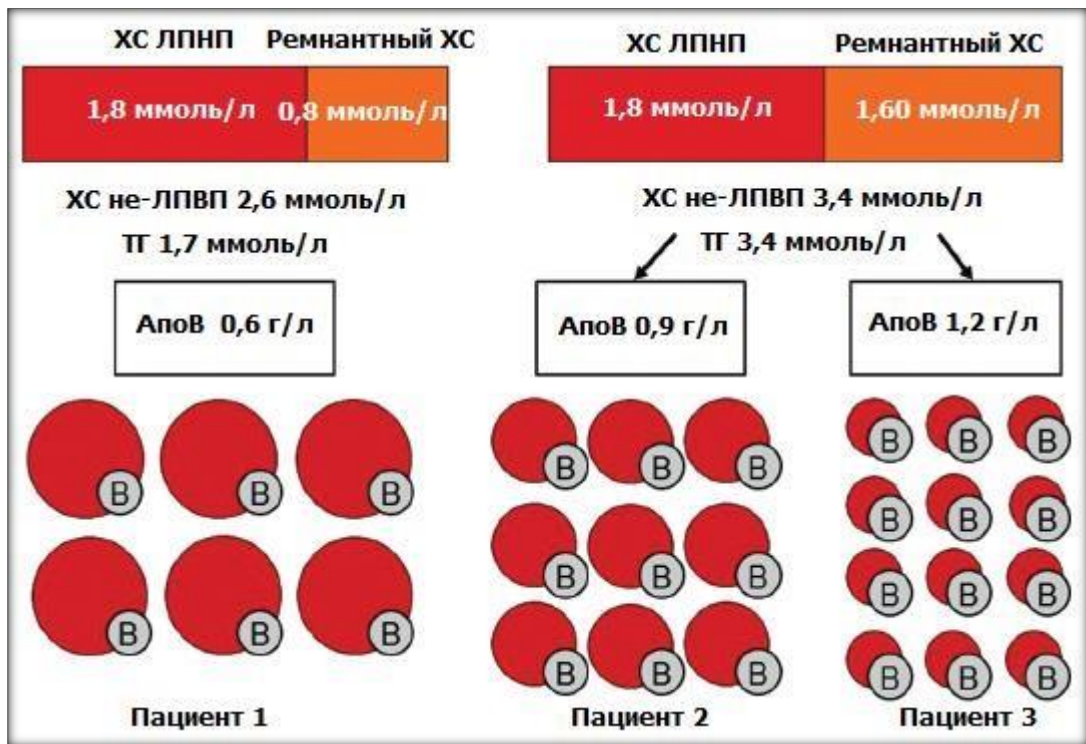
Другой, не менее важной проблемой расчетного метода оценки ХС ЛПНП, является низкая концентрация ХС ЛПНП в процессе липидснижающей терапии. Как неточность, так и смещение ХС ЛПНП от истинного значения увеличиваются при более низких концентрациях ХС ЛПНП – аспект, который более актуален, поскольку теперь доступны высокоэффективные методы снижения ЛПНП, включая комбинированные терапии (ингибиторы белка PCSK9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9)). Первоначальное уравнение Фридвальда в 1972 году не было предназначено для пациентов, получающих такое лечение.

У пациентов с высокими триглицеридами и/или низким ХС ЛПНП существует различия в стратификации риска между ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП. С учетом того, что ХС не-ЛПВП включает в себя ремнантный холестерин, в случае разночтений между показателями ХС не-ЛПВП надежнее предсказывает риск у таких пациентов.

В обновленных таблицах расчета вероятного индивидуального риска фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых инцидентов SCORE2, в отличие от таблиц SCORE, вместо общего холестерина используется значение холестерина «не-ЛПВП».

### **ХС ЛПНП + Аполипопротеин В – дополнительная информативность**

Определение содержания холестерина в ЛПНП было первым критерием для оценки риска и эффективности достижения проводимой терапии. Тем не менее появляются доказательства того, что не только содержание холестерина, но и количество частиц ЛПНП и их размер могут влиять на риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Все частицы ЛПНП обладают высокой атерогенностью, но их концентрация не всегда отражается в измерениях ХС ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией. Концентрация холестерина фракции ЛПНП не всегда отражает число частиц ЛПНП, поскольку содержание холестерина в частицах и их количество могут широко варьировать между индивидуумами. Оценка количества частиц ЛПНП превосходит исследование ХС ЛПНП в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, что согласуется с тем фактом, что многие люди с атерогенной дислипидемией имеют повышенное количество частиц ЛПНП без высокого ХС ЛПНП (см. пояснение на рис. 2).



**Рис. 2. Относительный размер и количество частиц ЛПНП и ремнантного ХС у трех пациентов с достигнутыми низкими уровнями ХС ЛПНП (1,8 ммоль/л), но с разными значениями ХС не-ЛПВП и апоВ.**

Пациент 1 достиг цели по всем трем показателям (ЛПНП преимущественно большего размера). Пациент 2 с умеренной гипертриглицеридемией имеет ХС не-ЛПВП выше целевого значения (2,6 ммоль/л) из-за повышенного уровня ремнантного ХС. Пациент 3 также имеет умеренную гипертриглицеридемию и повышенный ремнантный ХС, но одновременно более высокую концентрацию апоВ, чем пациент 2, из-за большого количества мелких плотных частиц ЛПНП, не обнаруживаемых стандартным измерением ХС ЛПНП.

Аполипопротеин В входит в состав атерогенных липопротеинов, формируя белковые части молекул. Этот показатель может использоваться для оценки количества частиц ЛПНП, ЛПОНП и ЛП(а), поскольку одна молекула апоВ связана с одной частицей ЛПНП. В соответствии с этим представлением риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний непосредственно связан с числом частиц, содержащих апоВ, чем с содержанием холестерина в ЛПНП.

Различия между определением холестерина в ЛПНП и числа их частиц находят отражения в интерпретации результатов при проведении липидснижающей терапии. Статины снижают ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП значительно больше, чем они снижают апоВ. Это связано с тем, что статины существенно снижают концентрацию более крупных частиц ЛПНП, богатых холестерином, чем более мелких частиц с низким содержанием холестерина. Повышенная концентрация апоВ при достигнутом целевом значении ХС ЛПНП помогает идентифицировать пациентов с высоким риском, которые в противном случае были бы упущены из виду, т. к. достигнуты оптимальные значения ХС ЛПНП. Это несоответствие определяет остаточный риск у пациентов, принимающих статины, и возможность

получения дополнительного эффекта от липидснижающей терапии, который теряется, если не измеряется апоВ.

Эти данные свидетельствуют о том, что для большинства пациентов клиническая эффективность целевых значений - привычного ХС ЛПНП и альтернативных ХС не-ЛПВП и апоВ – аналогична. Тем не менее среди подгруппы пациентов (до 25% населения) с несоответствием между ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП и апоВ риск может быть завышен или занижен, если полагаться только на ХС ЛПНП.

Текущие рекомендации экспертов для пациентов с гипертриглицеридемией и при низких концентрациях ХС ЛПНП предлагают сменить фокус маркеров эффективности липидснижающей терапии и оценивать ХС не-ЛПВП и апоВ, т. к. они являются более точными для оценки риска, чем прямо измеренный или рассчитанный по формуле Фридвальда ХС ЛПНП.

### **Ремнантный холестерин – полезная дополнительная опция**

Ремнантный холестерин – остаточный холестерин, который рассчитывается как общий холестерин за вычетом холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности; иными словами, это холестерин всех атерогенных фракций, кроме ЛПНП. Он объединяет холестерин, который содержится в липопротеинах с высоким содержанием триглицеридов. В состоянии натощак это преимущественно частицы ЛПОНП и их ремнанты очень низкой (а также промежуточной) плотности, которые переносят основное количество циркулирующих в плазме человека триглицеридов. В состоянии не натощак к этим двум фракциям добавляется остаточный холестерин хиломикрон. Эти крупные частицы несут значительное количество холестерина и потенциально атерогенны.

Длительное время низкий риск сердечно-сосудистой патологии связывали преимущественно с низким уровнем холестерина-ЛПНП при относительно высоком содержании холестерина-ЛПВП. Но со временем было продемонстрировано, что и ремнантный холестерин является самостоятельным фактором риска. Люди с высоким уровнем ремнантного холестерина часто имеют повышенный вес, диабет и почти всегда – повышенный уровень триглицеридов.

Аккумуляция богатых триглицеридами ремнантных частиц после приема пищи служит важным фактором атерогенеза. Оценка ремнантного холестерина в состоянии не натощак отражает нагрузку холестерина, который не учитывается в липидном профиле натощак, что потенциально может быть более важным фактором риска, поскольку в реальности большее время суток человек обычно находится в состоянии не натощак.

Оценка ремнантного холестерина особенно полезна при обследовании пациентов с избыточным весом и ожирением, высоким уровнем триглицеридов с целью:

- оценки рисков развития атеросклероза и связанных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений;
- характеристики дислипидемий;
- контроля мишеней липидснижающей терапии.

## Рекомендуемые для использования пороги для интерпретации показателей липидного профиля при профилактическом скрининге лиц с отсутствием дополнительных факторов риска

- **Холестерин общий.** Рекомендации ESC/EAS/ПКО\*: желательный уровень <5,0 ммоль/л. В индивидуальной оценке кардиориска холестерин следует использовать в комплексе с другими факторами (см. таблицы SCORE).
- **Триглицериды.** Рекомендации ESC/EAS/ПКО по оценке кардиориска: <1,7 ммоль/л (не натошак <2,0 ммоль/л) указывает на низкий риск.
- **Холестерин ЛПВП.** Рекомендации ESC/EAS/ПКО по оценке кардиориска: уровень >1,2 ммоль/л для женщин и >1,0 ммоль/л для мужчин указывает на низкий риск.
- **Холестерин ЛПНП.** Рекомендации ESC/EAS/ПКО: при отсутствии дополнительных факторов кардиориска желательный уровень <3,0 ммоль/л.
- **Холестерин не-ЛПВП.** Рекомендации ESC/EAS/ПКО: при отсутствии дополнительных факторов кардиориска желательный уровень <3,8 ммоль/л (не-натошак <3,9 ммоль/л).
- **Аполипопротеин А.** Рекомендации ESC/EAS по оценке кардиориска: уровень >1,25 г/л указывает на низкий риск.
- **Аполипопротеин В.** Рекомендации ESC/EAS: при отсутствии дополнительных факторов кардиориска желательный уровень <1,0 г/л.
- **Липопротеин (а).** Рекомендации ESC/EAS по оценке кардиориска: уровень >0,5 г/л указывает на высокий риск.
- **Холестерин ЛПОНП.** Рекомендации ESC/EAS по оценке кардиориска: <0,8 ммоль/л указывает на низкий риск.
- **Ремнантный холестерин.** Рекомендации EAS, EFLM: уровень натошак >0,8 ммоль/л (не натошак >0,9 ммоль/л) указывает на повышение риска.

**Примечание.** \*Рекомендации ESC/EAS/EFLM/ПКО – рекомендации европейских обществ кардиологии, атеросклероза, лабораторной медицины, российского кардиологического общества.

Приведенные выше пороги, используемые для интерпретации показателей липидного профиля, нацелены на оценку риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений для пациентов, **которые проходят первичное обследование и не отнесены ранее к какой-либо категории риска** развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Выраженные сдвиги результатов этих исследований могут указывать и на возможные генетически обусловленные заболевания, которые проявляются аномальным повышением или снижением показателей:

### Аномальные результаты, требующие углубленного обследования

Тест	Порог	Комментарий
------	-------	-------------



№ 30 Триглицериды	>10 ммоль/л	Синдром гиперхиломикронемии с высоким риском острого панкреатита
№ 33 Холестерин-ЛПНП	>13 ммоль/л	Семейная гиперхолестеринемия с очень высоким кардиориском (мутация в гомозиготном состоянии)
№ 33 Холестерин-ЛПНП (взрослые)	>5 ммоль/л	Семейная гиперхолестеринемия с высоким кардиориском (мутация в гетерозиготном состоянии)
№ 33 Холестерин-ЛПНП (дети)	>4 ммоль/л	Семейная гиперхолестеринемия с высоким кардиориском (мутация в гетерозиготном состоянии)
№ 1071 Липопротеин (а)	>1,50 г/л	Высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (в т. ч. инфаркт миокарда и стеноз аортального клапана)
№ 33 Холестерин-ЛПНП	<0,3 ммоль/л	Наследственная а-беталипопротеинемия
№ 220 Аполипопротеин В	<0,1 г/л	Наследственная а-беталипопротеинемия
№ 32 Холестерин-ЛПВП	<0,2 ммоль/л	Наследственная гипоальфа-липопротеинемия
№ 219 Аполипопротеин А1	<0,1 г/л	Наследственная гипоальфа-липопротеинемия

### Основные источники информации

1. Бойцов С. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации //Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 6. – С. 7-122. <https://cyberleninka.ru/article/n/kardiovaskulyarnaya-profilaktika-2017-rossiyskie-natsionalnye-rekomendatsii>
2. Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – №. 1. – С. 7-40.

<https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>

3. Кухарчук В. В. и др. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) //Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №. 2. – С. 6-29. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-evraziyskoy-assotsiatsii-kardiologov-eak-natsionalnogo-obschestva-po-izucheniyu-ateroskleroza-noa>

4. Grundy S. M. et al. 2018

AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines //Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Т. 73. – №. 24. – С. e285-e350. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2018.11.003>

5. Mach F. 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) //European heart journal. – 2020. – Т. 41. – №. 1. – С. 111-188. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false>

6. Nordestgaard B. G. et al. Fasting is not routinely required for determination of 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 //European heart journal. – 2016. – Т. 37. – №. 25. – С. 1944-1958.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/25/1944/1749006?login=false>

7. Sampson M. et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia //JAMA cardiology. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. 540-548.

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2761953>

8. Visseren F. L. J. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) //European heart journal. – 2021. – Т. 42. – №. 34. – С. 3227-3337.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>