

На правах рукописи

ПОПОВА АННА БОРИСОВНА

Связь уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 с показателями липидного профиля и атеросклерозом сонных артерий у пациентов с гиперхолестеринемией

14.01.05 – «Кардиология»

14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия»

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва, 2017 год

Работа выполнена в отделе проблем атеросклероза НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор

Балахонова Татьяна Валентиновна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры факультетской терапии
№1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической
физиологии и функциональной диагностики
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Берестень Наталья Федоровна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита состоится «30» ноября 2017 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению учёной степени кандидата медицинских наук в НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская д.15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «МНИЦ кардиологии» МЗ РФ (121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а) и на сайте <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «____» «_____» 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертония
АД	Артериальное давление
АСБ	Атеросклеротическая бляшка
АКШ	Аорта-коронарное шунтирование
ГЛП	Гиперлипидемия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
ИМ	Инфаркт миокарда
ЛВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛНП	Липопротеиды низкой плотности
Лп(а)	Липопротеин(а)
ПИКС	Постинфарктный кардиосклероз
Р-ЛНП	Рецепторы к ЛНП
сАД	Систолическое артериальное давление
дАД	Диастолическое АД
СД	Сахарный диабет
СГХС	Семейная гиперхолестеринемия
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
ССО	Сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	Триглицериды
ТКИМ	Толщина комплекса интима-медиа
ОХ	Общий холестерин
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
PCSK9	Пропропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения всего мира. Только в Европе от патологии сердечно-сосудистой системы умирает около 4 млн. человек каждый год [ESC/EAS Guidelines, 2016], в то время как в России по данным Федеральной службы государственной статистики впервые в жизни диагноз, связанный с системой кровообращения, был выставлен 4563000 обследованным гражданам. Смертность же от ССЗ в Российской Федерации за 2014г. составила 940500 человек (что составило 50% от всех смертей за указанный период) [Российский статистический ежегодник, 2015 г.].

Возрастной состав лиц с ССЗ крайне разнообразен. По данным Townsend – после 65 лет от болезней сердечно-сосудистой системы женщины умирают чаще, чем мужчины (смертность женщин - 2,2 млн (55%), мужчин - 1,8 млн (45%)). Однако при анализе структуры смертности населения в возрасте до 65 лет, отмечена обратная ситуация – смертность мужчин выше, нежели женщин (490000 и 193000 соответственно) [Guidelines, 2016; Townsend N. et al, 2015].

Профилактика ССЗ представляет перспективное направление медицины, направленное на выявление факторов риска с последующим устранением или минимизацией их влияния на организм человека с целью снижения частоты ССЗ, и, как следствие, связанных с ними инвалидности и смертности. Профилактика должна проводиться среди населения, и ориентироваться на каждого человека, имеющего факторы риска развития ССЗ [ESC/EAS Guidelines, 2016].

Гиперхолестеринемия входит в число основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [ESC/EAS Guidelines, 2016]. По данным исследования ЭССЕ РФ, наибольшая распространенность гиперхолестеринемии встречается у относительно молодых мужчин (35-44 лет) (в среднем 70%), а также среди женщин старшего возраста (55–64 лет) (в среднем 78%) [Чазова И.Е. и соавт., 2014].

Основную роль в обмене холестерина играют рецепторы к липопротеидам низкой плотности (Р-ЛНП). Еще в 1985г. Майклу Брауну и Джозефу Голдштейну за открытие Р-ЛНП и изучение его вклада в патогенез гиперхолестеринемии была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [Goldstein JL et al, 2009].

В настоящее время очевидно, что отсутствие Р-ЛНП или их инактивация ведет к развитию нарушений липидного обмена. Открытие пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в 2003г. изменило понимание проблемы дислипидемий [Seidah NG et al., 2003]. Доказано, что подобно липопротеидам низкой плотности (ЛНП), PCSK9 служит лигандом для Р-ЛНП. Связываясь с ним прочной связью, PCSK9 приводит к деградации рецептора и не дает возможности рециркулировать ему на поверхность. Тем самым, количество Р-ЛНП уменьшается, а концентрация холестерина-ЛНП увеличивается [Farnier M., 2014; Maxwell KN et al., 2004; Maxwell KN et al. 2005; Surdo PL et al., 2011].

Мутации в гене, кодирующем PCSK9 и приводящие к снижению его активности, способствуют уменьшению уровня холестерина-ЛНП и, следовательно, снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Причем, такие мутации не приводят к неблагоприятным последствиям для жизнедеятельности организма [Kathiresan S. et al. 2008; Huang CC, et al., 2009].

Учитывая роль PCSK9 в метаболизме холестерина, все еще остается до конца не изучен вклад этого про-белка в процесс формирования и прогрессирования атеросклероза.

Степень разработанности темы

Изучение роли PCSK9 в развитии и прогрессировании атеросклероза является перспективным направлением современных исследований. Несмотря на появление нового класса гиполипидемических препаратов, непосредственно ингибирующих PCSK9, определение концентрации PCSK9 не входит в рутинную практику перед их назначением. Это объясняется значительным разбросом значений концентраций PCSK9 в проведенных на сегодняшний день клинических исследованиях. Ввиду этого в настоящее время не определены референсные значения концентрации PCSK9.

Несмотря на то, что PCSK9 оказывает непосредственное влияние на Р-ЛНП (разрушая его), ее связь с основными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и непосредственно с самим холестерином-ЛНП выявлены не во всех имеющихся исследованиях. Р.М. Ridker и коллегам при исследовании здоровых американских женщин не удалось получить связи PCSK9 с прогнозом возможных ССЗ. А в исследованиях ученых во главе с Y.M. Zhu, PCSK9 не показала себя независимым предиктором увеличения ТКИМ. Кроме того, крупный метаанализ проспективных исследований, проведенный Y. Xiao, не выявил достоверной связи между PCSK9 и сердечно-сосудистыми событиями.

В Российской Федерации (и в частности в Московской агломерации) нет крупных исследовательских работ, в которых среди населения нашей страны оценивалось содержание PCSK9 и изучалась роль данного про-белка в качестве возможного предиктора сердечно-сосудистых осложнений. В имеющихся работах Бенимецкой К.С. и коллег выявлена связь PCSK9 как с показателя липидного профиля, так и с ТКИМ. Однако выборка пациентов была невелика (53 человека) и особенностью включенных лиц явился тот факт, что все они находились на терапии статинами.

Таким образом, учитывая результаты существующих на сегодняшний день исследований, а так же принимая во внимание дополненные рекомендации по лечению дислипидемии новым классом гиполипидемическим препаратом – ингибиторами PCSK9, исследования по изучению данного про-белка продолжаются.

Цель исследования

Оценить уровень (концентрацию) PCSK9 сыворотки крови у пациентов с гиперхолестеринемией ($ОХ > 7,5$ ммоль/л и/или холестерин-ЛНП $> 4,9$ ммоль/л) и сопоставить его с показателями липидного спектра и выраженностью атеросклероза сонных артерий.

Задачи исследования

1. Сравнить уровень PCSK9 сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией, не принимающих терапию, и у пациентов, находящихся на терапии статинами, а также у здоровых лиц с нормальным уровнем липидов.

2. Изучить связь уровня PCSK9 сыворотки крови с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Сравнить уровни PCSK9 сыворотки крови у пациентов, не находящихся на гиполипидемической терапии, и у пациентов, относящихся к категории очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Изучить связь уровня PCSK9 сыворотки крови с выраженностью атеросклероза сонных артериях у пациентов с гиперлипидемией.

Научная новизна

Изучена концентрация PCSK9 сыворотки крови у 241 пациента Московской агломерации (у лиц, находящихся на терапии статинами, без гиполипидемической терапии, а так же здоровых добровольцев). Продемонстрировано отсутствие связи содержания PCSK9 крови с показателями липидного профиля. Не выявлена корреляция между уровнем PCSK9 и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий.

Теоретическая и практическая значимость

Отсутствие корреляции концентрации PCSK9 сыворотки крови с основными факторами риска развития атеросклероза (общим холестерином, холестерином-ЛНП, индексом массы тела), с максимальным процентом стеноза, суммарным количеством атеросклеротических бляшек и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, а также не выявлено влияние артериальной гипертензии, статуса курения на уровень изучаемого про-белка, свидетельствует о том, что использование PCSK9 в клинической практике для стратификации риска и оценки тяжести атеросклероза сонных артерий нецелесообразно.

Апробация и внедрение в практику полученных результатов

Результаты работы внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Материалы диссертации доложены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 26.05.2017г., Протокол №43. Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения работы были представлены на XXIII конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2016, призер конкурса молодых ученых, диплом 2-й степени), на 84th European Atherosclerosis Society Congress (Инсбрук, Австрия, 2016), на 85th European Atherosclerosis Society Congress (Прага, Чехия, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции 57 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного» (Москва, 2017).

Публикации

По материалам исследований опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, который содержит 187 источников. В работе приведены 8 таблиц и 28 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор больных согласно критериям включения/исключения, выполнены биохимические исследования (определение концентрации PCSK9, ЛП(а)), создана база данных, проведены статистическая обработка материала, включая эпидемиологические и клинические данные, анализ и научная интерпретация полученных результатов. Написала и опубликовала печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

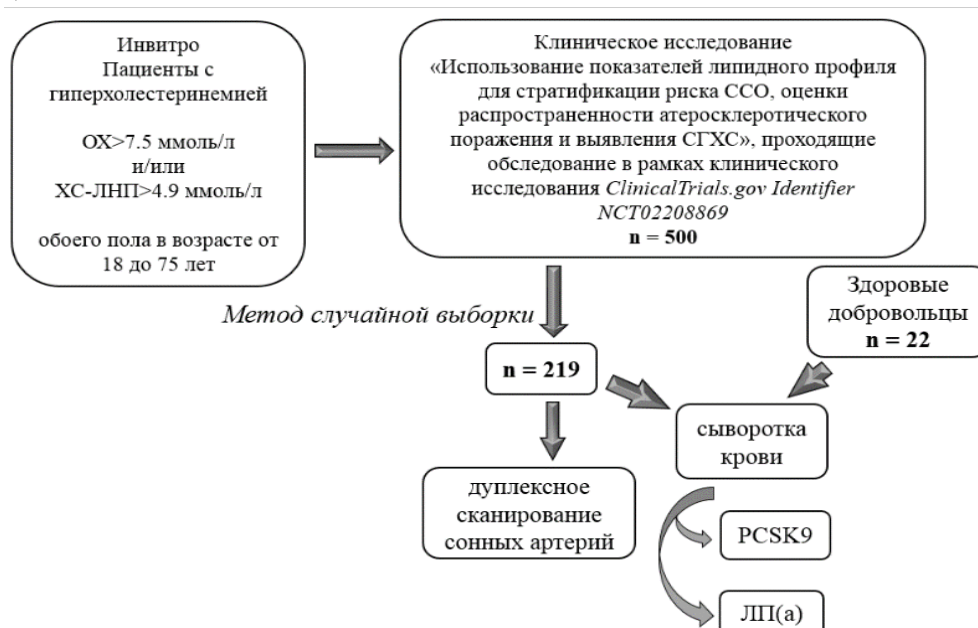
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отдела проблем атеросклероза и отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все обследованные лица подписали форму информированного согласия на участие в исследовании (форма утверждалась на лечебно-этическом комитете).

Дизайн исследования представлен на Рис. 1.

Рис. 1. Дизайн исследования.



Материал

Исследование выполнялось как одномоментное, открытое, одноцентровое. Отбор пациентов проводился среди лиц, проходящих обследование в рамках программы «Использование показателей липидного профиля для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, оценки распространенности атеросклеротического поражения и выявления семейной гиперхолестеринемии» за период с 2014 по 2015 гг (исследование зарегистрировано на международном сайте клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier NCT02208869, руководители – д.м.н. Сергиенко И.В., д.м.н. Ежов М.В.). Все пациенты включались в исследование по результатам анализов крови, выполненных амбулаторно в лаборатории «Инвитро».

В исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией (ОХ >7,5 ммоль/л и/или холестерин-ЛНП >4,9 ммоль/л) обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет.

На момент включения у пациентов с гиперхолестеринемией были исключены вторичные причины нарушений липидного обмена: декомпенсированный сахарный диабет (гликированный гемоглобин >6,5%), гипо- или гипертиреоз (Т4, тиреотропный гормон $\geq 1,5$ верхней границы нормы), почечная (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²) или печёночная недостаточность (уровень общего билирубина 20,5 мкмоль/л). Критерием исключения являлось повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови $\geq 4,5$ ммоль/л. Также не включались пациенты с острым коронарным синдромом, после проведенных эндоваскулярных или хирургических методов лечения в течение последних 6 месяцев. Из исследования исключались лица, принимающие участие в других клинических исследованиях, а также страдающие алкоголизмом или употребляющие наркотические средства.

Из 500 человек, прошедших обследование в рамках данной программы, методом случайной выборки были отобраны 219 пациентов.

Характеристика липидных показателей пациентов с гиперлипидемией приведена в таблице 1. Как видно из таблицы, все включенные лица с гиперхолестеринемией имели значительное повышение общего холестерина за счет холестерина-ЛНП. Уровень холестерина-ЛВП и ТГ у данной группы лиц были в пределах нормальных значений.

Таблица 1.

Показатели среднего уровня ОХ, холестерина-ЛНП, холестерина-ЛВП, ТГ, ИМТ в группе пациентов с гиперлипидемией (считать р (различие) по Ман-Уитни)

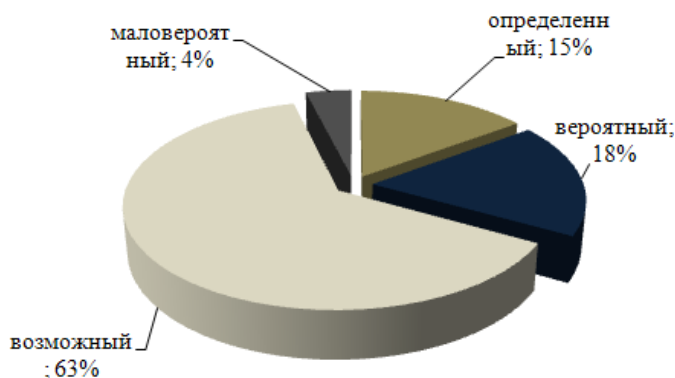
	Все лица	Мужчины n = 83	Женщины n = 136	Различия между мужчинами и женщинами
ОХ, ммоль/л	8,7±1,7	8,6±1,5	8,8±1,8	p > 0,05
Холестерин-ЛНП, ммоль/л	6,5±1,7	6,4±1,5	6,5±1,8	p > 0,05
Холестерин-ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,2±0,3	1,5±0,5	p < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,8±0,9	2,0±1,3	1,6±0,6	p < 0,05

Из всех лиц с гиперлипидемией на момент включения лишь 68 человек (31%) находились на терапии статинами (более 2 месяцев). Однако целевые уровни липидного профиля ни у одного из включенных лиц достигнуты не были. Учитывая особенности выборки (из клинического протокола по выявлению СГХС), включенные лица были

проанализированы с использованием Голландских критериев определения СГХС [Umans-Eckenhausen MA et al., 2001].

Оценив вероятность наличия у наших пациентов СГХС по данным критериям, выявлено, что 33 человека (15%) имели определенный диагноз, 40 пациентам (18%) выставлялся вероятный диагноз СГХС, 138 человек (68%) относились к группе с возможным диагнозом СГХС и у 8 человек (4%) диагноз СГХС был маловероятен (Рис. 2).

Рис. 2. Количество пациентов с определенным, вероятным, возможным и маловероятным диагнозом СГХС по Голландским критериям



Таким образом, при оценке наследственного анамнеза, анамнеза болезни, данных физикального обследования и результатов анализа крови (холестерина-ЛНП), у большинства включенных пациентов возможно заподозрить нарушение липидного обмена в виде СГХС. Известно, что медикаментозная терапия пациентов с СГХС не позволяет добиться достижения целевых уровней липидного профиля даже на максимальных дозах статинов.

Учитывая тот факт, что статины влияют на концентрацию PCSK9, из включенных пациентов с гиперлипидемией нами были сформированы две группы:

- 1 группа (151 человек) – пациенты, не принимающие статины (ГЛП «-» статины),
- 2 группа (68 человек) – пациенты, находящиеся на терапии статинами (ГЛП «+» статины) (Таб. 2).

Помимо статинов, включенные пациенты с СГХС находились на терапии бета-блокаторами (40 чел. (18%)), антагонистами кальция (12 (5,5%)), пролонгированными нитратами (2 (0,9%)), ингибиторами АПФ (29 (13%)), аспирином (52 (23,8%)), клопидогрелом (7 (3,2%)), Блокаторы рецепторов к ангиотензину (18 (8%)), диуретики (11 (5%)).

Таблица 2.

Принимаемые статины на момент включения			
Статины 68 (31%)			
Симвастатин	8 (3,7%)	Розувастатин	25 (11,4%)
- 10 мг	4 (1,8%)	- 5 мг	1 (0,9%)
- 20 мг	3 (1,4%)	- 10 мг	10 (4,6%)
- 80 мг	1 (0,5%)	- 20 мг	8 (3,7%)
		- 40 мг	6 (2,7%)
Аторвастатин	36 (16,4%)	Флувастатин	1 (0,9%)
- 5 мг	2 (0,9%)	- 20 мг	1 (0,9%)
- 10 мг	9 (4%)		
- 20 мг	16 (7,4%)		
- 40 мг	2 (0,9%)		
- 80 мг	7 (3,2%)		

Кроме того, в работе использовалась стратификация рисков сердечно-сосудистых осложнений согласно Европейским рекомендациям по лечению дислипидемии 2016г [1]. Согласно рекомендациям, все пациенты были разделены на четыре группы:

1. к категории очень высокого риск относились:

- Документированное ССЗ: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, чрезкожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, реваскуляризация периферических артерий, инсульт и транзиторная ишемическая атака, атеросклеротическое поражение периферических артерий
- Изменения, выявленные при обследовании, которые связаны с развитием ССЗ: значимая атеросклеротическая бляшка (АСБ) коронарных или сонных артерий по данным КАГ или дуплексного сканирования
- СД (компенсированный) + поражение органов-мишеней (протеинурия) или СД + фактор риска (курение, гипертония, дислипидемия)
- SCORE $\geq 10\%$

2. к категории высокого риска относились:

- Значительно выраженный 1 ФР (ХС > 8 ммоль/л, СГХС, АД $\geq 180/110$ мм.рт.ст)
- Оставшиеся пациенты с СД (компенсированным)
- SCORE $\geq 5\%$ и < 10%

3. к категории умеренного риска относились:

- SCORE $\geq 1\%$ и < 5%

4. категории низкого риска относились:

- SCORE < 1%

Так же была сформирована контрольная группа со здоровыми добровольцами. В данную группу вошли лица (n=22), имеющие нормальные уровни липидного профиля и не имеющие сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование (на основании предоставленных амбулаторных карт).

Методы

На первом этапе проводилось изучение анамнеза болезни и ознакомление с медицинской документацией, имевшейся у включенных пациентов. Далее проводился объективный осмотр с оценкой роста, массы тела, подсчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин). Для измерения массы тела применялись напольные медицинские электронные весы ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия). Для оценки роста использовался ростомер (точность 1 см). ИМТ определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2$. АД измерялось после десятиминутного отдыха в сидячем положении 3 раза через каждые 5 минут механическим тонометром (модель CS Medica CS-105, Китай). В анализ включалось среднее из 3 измерений. Диагноз АГ устанавливался, когда фиксировалось АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., либо имелось указание на повышение АД и диагноз АГ по данным выписок из медицинских учреждений, а так же когда был зафиксирован прием гипотензивных препаратов.

После проведения сбора анамнеза и объективного осмотра пациентам, не имеющим критериев исключения, выполнялось обследование в рамках протокола с подписанием информированного согласия.

Ультразвуковой метод обследования сонных артерий. Исследование брахиоцефальных артерий проводилось в лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Ультразвуковое исследование выполнялось в положении обследованных лиц лежа на спине с использованием ультразвуковой системы iU-22 (Phillips), оборудованной линейным датчиком 9-3 МГц.

Атеросклеротической бляшкой считалась фокальное утолщение внутренней стенки артерии, выступающее в просвет сосуда как минимум на 0,5 мм от величины окружающей ТКИМ, или на величину более чем на 50% от величины окружающей ТКИМ или любое измерение ТКИМ более чем 1,5 мм [99].

Измерялись степень стенозирования сонных артерий, максимальное значение (%) стеноза в бассейне сонных артерий, суммарное количество АСБ сонных артерий, ТКИМ (среднюю).

Биохимический метод биохимического обследования. Плановые результаты анализов крови (ОХ, холестерин-ЛНП, ТГ, холестерин-ЛВП) определялись в лаборатории «Инвитро» с использованием стандартных лабораторных методик.

Определение уровня ЛП(а). Концентрацию ЛП(а) в сыворотке определяли на базе лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана к ЛП(а) человека [161] на анализаторе «Униплан» (Россия).

Определение уровня PCSK9. Основным этапом работы было определение уровня PCSK9. Концентрацию PCSK9 в плазме крови измеряли на базе отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay»

(R&D Systems, USA). Результаты фиксировались на микропланшетном ридере SUNRISE (Tecan, Австрия) [162].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов статистических программ MedCalc версия 5.00.020 и Microsoft Excel.

Использовали тест Колмагорова-Смирнова, χ^2 -критерий Пирсона, средним арифметическим значением с использованием стандартного отклонения (для нормального распределения) и медианой с вычислением верхней и нижней квартили (25 и 75 перцентили), критерия Шапиро-Уилка, U-тест по методу Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Различия значений выборки считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Для изучения взаимного влияния показателей выборки, использовали корреляционный анализ Спирмена. При интерпретации данных нами была принята (условно) следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции: $r > 0,01 \leq 0,29$ – слабая положительная связь, $r > 0,30 \leq 0,69$ – умеренная положительная связь, $r > 0,70 \leq 1,00$ – сильная положительная связь, $r > -0,01 \leq -0,29$ – слабая отрицательная связь, $r > -0,30 \leq -0,69$ – умеренная отрицательная связь, $r > -0,70 \leq -1,00$ – сильная отрицательная связь. Корреляция считалась значимой при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3. Всего обследовано 219 пациентов с гиперхолестеринемией: 83 мужчин (38%) и 136 женщин (62%). Контрольную группу составили здоровые добровольцы (10 мужчин и 12 женщин).

Таблица 3.

Общая характеристика включенных лиц
(считать p (различие) по Манн-Уитни или Хи-квадрат)

	Лица с гиперхолестеринемией (n = 219)			Контроль ная группа (n = 22)	p
	В общем по группе	Группа 1 ГЛП «-» статины (n = 151)	Группа 2 ГЛП «+» статины (n = 68)		
Возраст (лет)	53,2±11	53±10,6	53,6±11,9	49±14,5	0,7* 0,5**
Мужчин (%)	83 (38%)	47 (31%)	36 (53%)	10 (45,5)	0,003* 0,8**
Курящие (%)	26 (12%)	10 (7%)	16 (24%)	0	0,0008* <0,0001**
Курившие ранее (%)	58 (27%)	43 (29%)	15 (22%)	0	0,4* <0,0001**
АГ (%)	113 (52%)	69 (46%)	44 (65%)	0	0,02* <0,0001**

	Лица с гиперхолестеринемией (n = 219)			Контроль ная группа (n = 22)	p
	В общем по группе	Группа 1 ГЛП «-» статины (n = 151)	Группа 2 ГЛП «+» статины (n = 68)		
ИБС:					
ИМ (%)	15 (7%)	2 (1,3%)	13 (19%)	0	0,0001* <0,0001**
ЧКВ (%)	8 (4%)	1 (0,7%)	7 (10%)	0	0,003* <0,0001**
АКШ (%)	5 (2%)	1 (0,7%)	4 (6%)	0	0,06* <0,0001**
ИМТ (кг/м ²)	26,6±4,1	26,6±4,2	26,6±3,8	23,2±3,1	0,8* 0,006**
сАД (мм рт.ст.)	123±11,8	122,8±11,5	123,7±12,7	117,3±7,9	0,7* 0,04**
дАД (мм рт.ст.)	77,7±7,7	77,2±8	78,8±6,8	74,6±5,2	0,04* 0,14**

*
**

* - достоверность различий между лицами с гиперлипидемией статин- наивными (n = 151) и находящихся на гиполипидемической терапии (n = 68)

** - достоверность различий между лицами с гиперлипидемией (n = 219) и здоровыми добровольцами (n = 22)

Как видно из таблицы 4, среди лиц с гиперхолестеринемией в группах 1 и 2, уровни уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛП(а) достоверно не различались. Однако уровень холестерина-ЛНП был достоверно выше у лиц группы 2, чем в 1 группе (p=0,04).

Таблица 4.

Показатели липидного профиля
(считать p (различие) по Манн-Уитни)

Показатели липидного профиля	Лица с гиперхолестеринемией (n = 219)			Контроль ная группа (n = 22)	p
		Группа 1 ГЛП «-» статины (n = 151)	Группа 2 ГЛП «+» статины (n = 68)		
ОХ (ммоль/л)	8,7±1,7	8,5±1,3	9,1±2,3	4,8±0,7	0,58* <0,0001**
холестерин- ЛНП (ммоль/л)	6,5±1,7	6,2±1,3	7,0±2,3	2,9±0,5	0,04* <0,0001**

Показатели липидного профиля	Лица с гиперхолестеринемией (n = 219)			Контрольная группа (n = 22)	p
		Группа 1 ГЛП «-» статины (n = 151)	Группа 2 ГЛП «+» статины (n = 68)		
холестерин-ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,5±0,4	1,2±0,4	1,4±0,6	<0,0001* 0,95**
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,9	1,7±0,6	2,0±1,4	1,3±0,6	0,10* 0,09**
ЛП(а) (мг/дл)	18,2 [7,3; 50,8]	17,1 [6,5; 46,1]	28,1 [7,4; 74,1]	5,6 [3,6; 10,3]	0,28* 0,01**

* - достоверность различий между лицами с гиперлипидемией статин-наивными (n = 151) и находящимися на гиполипидемической терапии (n=68)

** - достоверность различий между лицами с гиперлипидемией (n=219) и здоровыми добровольцами (n=22)

Уровни липидного профиля в контрольной группе имели достоверное различие с группой лиц с гиперхолестеринемией. Уровень холестерина-ЛВП и ТГ достоверно не различались в группе лиц с гиперхолестеринемией и контрольной группой.

Учитывая полученные в ходе статистического анализа результаты, выявившие более высокие значения холестерина-ЛНП у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии статинами, была сформулирована гипотеза о изначально более тяжелых клинических характеристиках пациентов, вошедших в группу 2. Принимая во внимание высокие значения общего холестерина и холестерина-ЛНП несмотря на терапию гиполипидемическими препаратами, нельзя исключить наличие в группе 2 значительно большего числа лиц с диагнозом СГХС. В связи с этим группы пациентов и статин-наивные и находящиеся на терапии статинами были проанализированы с использованием Голландских критериев диагностики гетерогенной СГХС (Рис. 3).

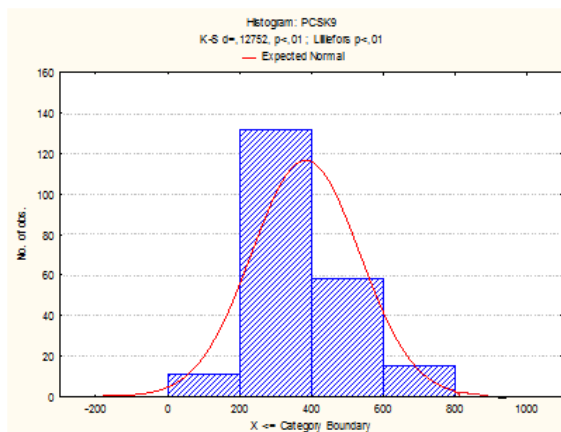
Рис. 3. Верификация семейной гиперхолестеринемии по Голландским критериям



Выявлено, что среди пациентов, принимающих статины, значительно больше лиц с определенным и вероятным диагнозом СГХС. Соответственно, изначально (до приема гиполипидемических препаратов) в группе 2 имелись более высокие значения холестерина-ЛНП, который даже на терапии статинами остались на более высоком уровне, чем в группе лиц, не принимающих статины. Это объясняет полученные результаты средних значений по группам (Таблица 4).

Ввиду отсутствия нормального распределения уровня PCSK9 (по критерию Колмогорова-Смирнова (Рис. 4)), данные анализировались непараметрическими методами статистики.

Рис. 4. Распределение уровня PCSK 9 по критерию Колмогорова-Смирнова



Сравнение концентрации пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией и здоровых добровольцев

Концентрация PCSK9 различалась в изучаемых группах (Рис. 5). Как видно из таблицы 5, контрольная группа имела самые низкие уровни PCSK9 – 280 нг/мл, в то время как лица, находящиеся на терапии статинами, имели самую высокую концентрацию – 428,8 нг/мл. При статистической обработке, медиана концентрации PCSK9 в группе статин-наивных пациентов имела среднее значение между группой лиц

на статинах и здоровых добровольцев и составила 331,7 нг/мл. При сравнении концентраций PCSK9 по изучаемым группам (Рис. 5) видно, что уровень PCSK9 был достоверно выше в группе лиц, принимающих терапию статинами, чем у лиц с гиперлипидемией, но не находящихся на гиполипидемической терапии ($p < 0,0001$). Здоровые добровольцы в сравнении с лицами, принимающими статины, также имели достоверно более низкие концентрации PCSK9 ($p = 0,0006$). Различия концентраций PCSK9 в контрольной группе и у лиц, не принимающих терапию статинами, оказались статистически недостоверными (Рис. 5в).

Таблица 5.

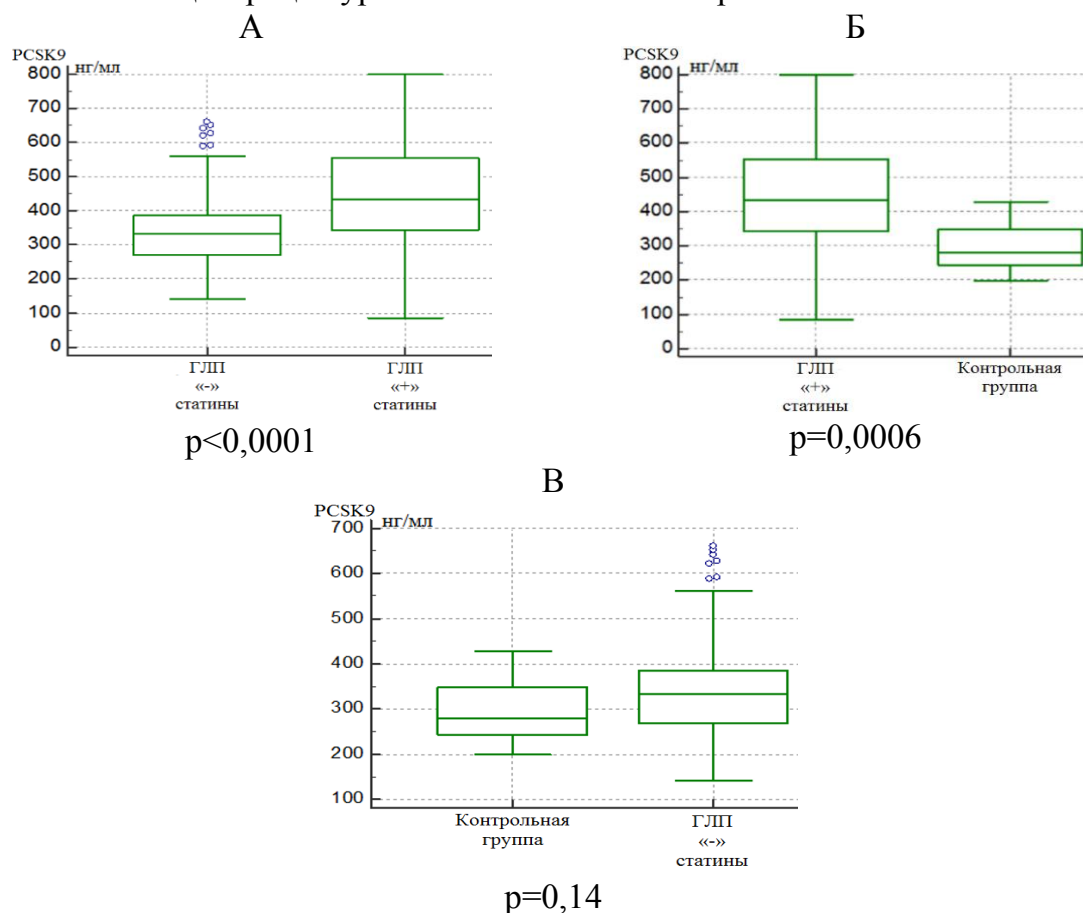
Уровень PCSK9 в изучаемых группах

	Лица с гиперхолестеринемией (n = 219)		Контрольная группа (n = 22)
	Группа 1 ГЛП «-» статины (n = 151)	Группа 2 ГЛП «+» статины (n = 68)	
PCSK9 (нг/мл)	331,7 [268,8; 386,6]	428,8 [343,5; 513,7]	280 [213; 335]

Учитывая факт влияния приема гиполипидемических препаратов на концентрацию PCSK9 в плазме крови ($p < 0,0001$) (Рис. 5а), все включенные лица с гиперлипидемией были разделены на две группы в зависимости от факта приема гиполипидемических препаратов на момент включения в исследование.

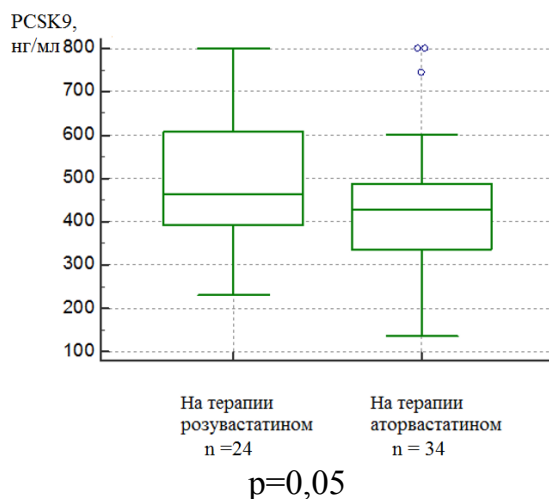
Первую группу составили 68 человек, находящихся на гиполипидемической терапии. Среди гиполипидемических препаратов, 8 человек принимали симвастатин, 36 человек – аторвастатин, 25 человек – розувастатин, 1 человек находился на терапии флувастатином (Таблица 2).

Рис. 5. Концентрация уровня PCSK9 в плазме крови



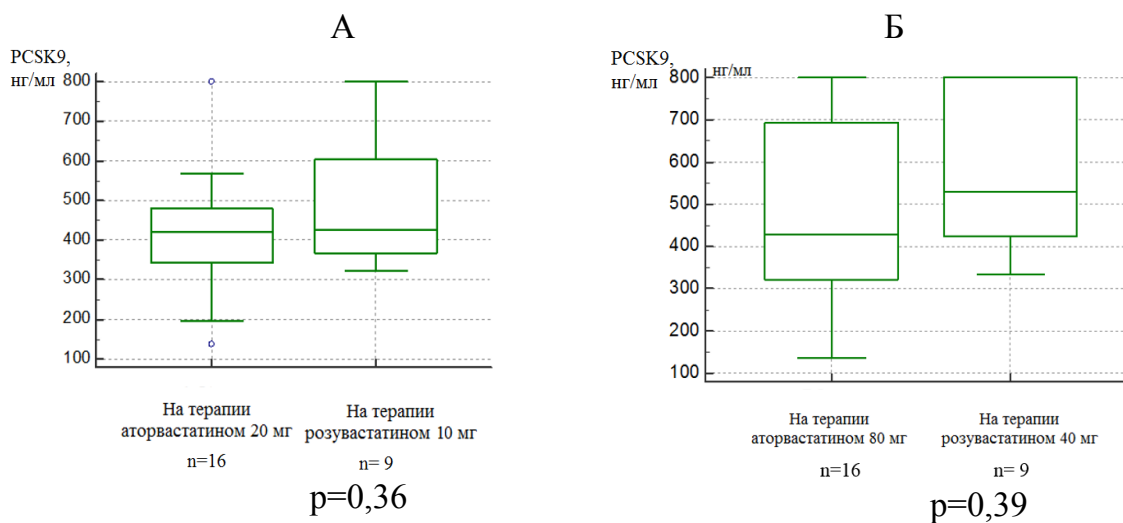
Принимая во внимание разнородность группы пациентов, находящихся на терапии статинами, по принимаемым препаратам (симва-, аторва-, розува- и флувастатин) и дозам, был проведен сравнительный анализ в зависимости от вышеописанных признаков. Провести сравнение концентрации PCSK9 между всеми видами принимаемых статинов (симва-, аторва-, розува- и флувастатином) невозможно ввиду малой выборки в группе лиц, принимающих на момент включения симва- и флувастатин. Для анализа были использованы данные пациентов, принимающих аторва- и розувастатин. Таким образом, для сравнения были сформированы 2 подгруппы пациентов – подгруппа лиц, принимающих аторвастатин ($n = 24$) и пациенты, находящиеся на терапии розувастатином ($n = 34$). Статистический анализ, проведенный между сформированными подгруппами, при первом сравнении выявил более высокое содержание PCSK9 у лиц, принимающих розувастатин по сравнению с группой пациентов, находящихся на терапии аторвастатином ($p = 0,05$) (Рис. 6).

Рис. 6. Уровень PCSK9 у лиц, находящихся на терапии аторвастатином и розувастатином



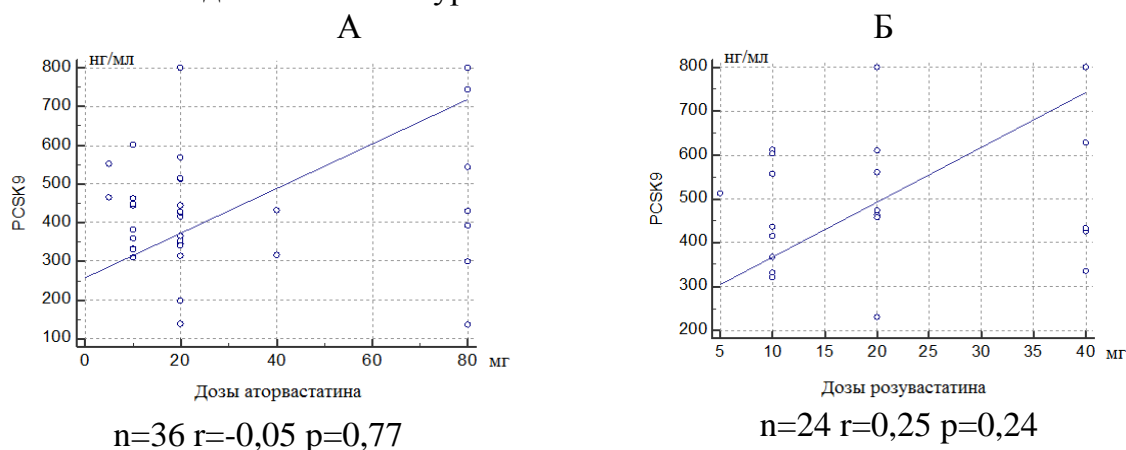
Однако при сопоставлении результатов после нормализации подгрупп по эквивалентным дозам принимаемых аторва- и розувастатина (аторвастатин 20 мг = розувастатин 10 мг, аторвастатин 80 мг = розувастатин 40 мг), достоверных различий не выявлено (Рис. 7).

Рис. 7. Уровень PCSK9 у лиц, находящихся на терапии аторвастатином и розувастатином



Корреляционный анализ дозы препарата и концентрации изучаемого про-белка, проведенный в изучаемых подгруппах, не выявил значимой связи (Рис. 8).

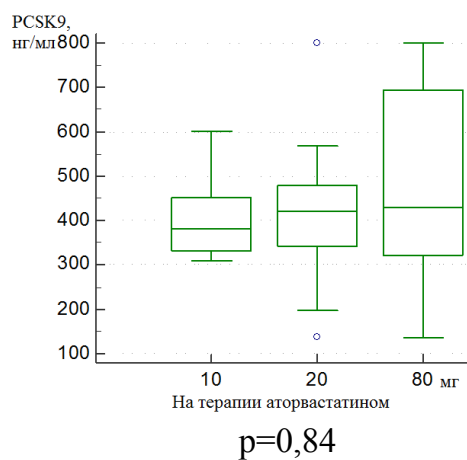
Рис. 8. Связь дозы статина и уровня PCSK9



Учитывая тот факт, что пациенты в изучаемых подгруппах находились на терапии разными дозами аторва- и розувастатина, был проведен анализ в зависимости от доз принимаемых препаратов.

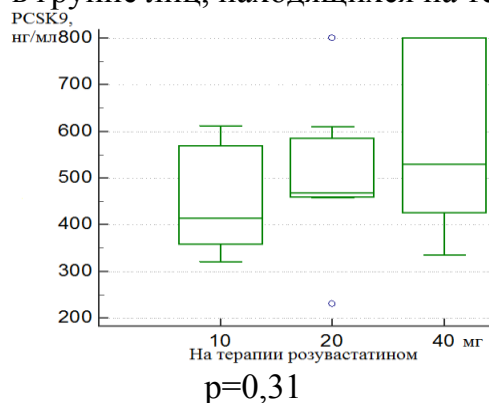
При проведении сравнения концентраций изучаемого пробелка в зависимости от принимаемой дозы аторвастатина (10, 20 или 80 мг), не выявлено достоверных различий (Рис. 9).

Рис. 9. Уровень PCSK9 в группе лиц, находящихся на терапии аторвастатином



Схожая ситуация наблюдалась и в исследуемых группах лиц, находящихся на терапии розувастатином в дозах 10, 20, 40 мг (Рис. 10).

Рис. 10. Уровень PCSK9 в группе лиц, находящихся на терапии розувастатином.



Учитывая достоверно не различающиеся концентрации изучаемого пробелка в подгруппах принимаемых статинов, а также отсутствие влияния различных доз статинов на концентрацию PCSK9, группа лиц на гиполипидемической терапии анализировалась комплексно без разделений на принимаемый статин и его дозу.

Связь уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с основными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

Во всех исследуемых группах проведен анализ связи концентрации PCSK9 с уровнем липидного профиля (общим холестерином, холестерином-ЛНП, холестерином-ЛВП, ТГ), ЛП(а), полом, возрастом, ИМТ, повышением АД.

В процессе корреляционного анализа по группам, лишь в группе лиц, находящихся на терапии статинами, была выявлена слабая отрицательная связь не очень высокой степени значимости между уровнем холестерина-ЛВП и уровнем PCSK9. Так же у этой же группы лиц наблюдалась умеренная положительная корреляция высокой степени значимости между уровнем PCSK9 и концентрацией триглицеридов (Таблица 6).

Таблица 6.

Связь значений липидного профиля, ИМТ, возраста и уровня PCSK9

PCSK9	ГЛП «+» статины	ГЛП «-» статины	Контрольная группа
ОХ	r=0,09; p=0,5	r=0,14; p=0,08	r=0,32; p=0,16
ХС-ЛНП	r=0,2; p=0,10	r=0,04; p=0,62	r=0,33; p=0,14
ХС-ЛВП	r = -0,27; p=0,02	r = 0,1; p=0,24	r = -0,23; p = 0,31
ТГ	r=0,31; p=0,01	r=0,08; p=0,34	r=0,2; p=0,39
ЛП(а)	r=0,14; p=0,26	r=0,09; p=0,27	r=0,009; p=0,97
Возраст	r=0,16; p=0,21	r=0,19; p=0,02	r=-0,19; p=0,41
ИМТ	r=0,21; p=0,08	r=0,07; p=0,42	r=0,46; p=0,13

r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, p – уровень значимости для r.

Однако корреляционный анализ, проведенный в группах лиц, не принимающих статины, и здоровых добровольцев, не показал связи изучаемого про-белка и уровня триглицеридов и холестерина-ЛВП.

При оценке связи PCSK9 и общего холестерина, холестерина-ЛНП, ЛП(а) ни в одной из изучаемых групп не выявлено значимой корреляционной связи.

В группах статин-наивных лиц с гиперхолестеринемией была установлена очень слабая положительная связь высокой степени значимости уровня PCSK9 и возраста. Корреляции между PCSK9 и возрастом в других группах обнаружено не было. Таким образом, выявленная связь свидетельствует о том, что у лиц с гиперлипидемией концентрация пропротеин конвертазы увеличивается с возрастом.

При проведении сравнительной оценки уровня PCSK9 в подгруппах по гендерному признаку в группе статин-наивных пациентов выявлены достоверно более высокие концентрации уровня PCSK9 у женщин, чем у мужчин (Рис. 11 Б). Причем уровень изучаемого про-белка в крови женщин оказался в 1,13 раз выше, чем у мужчин (Таблица 8).

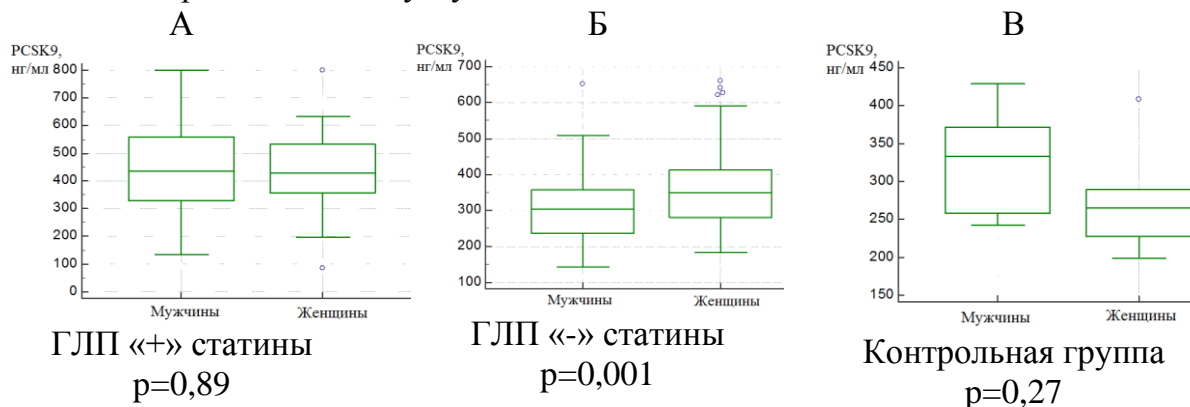
Таблица 8.

Сравнительная характеристика уровня PCSK9 у мужчин и женщин с гиперлипидемией, не принимающих статины

Изучаемые группы	Концентрация PCSK9 (нг/мл)	p
Мужчины (n = 47)	308 [237; 357]	0,0017
Женщины (n = 104)	349 [280; 413]	

У здоровых добровольцев и лиц на статинах достоверных различий по гендерному признаку получено не было (Рис. 11 А, В).

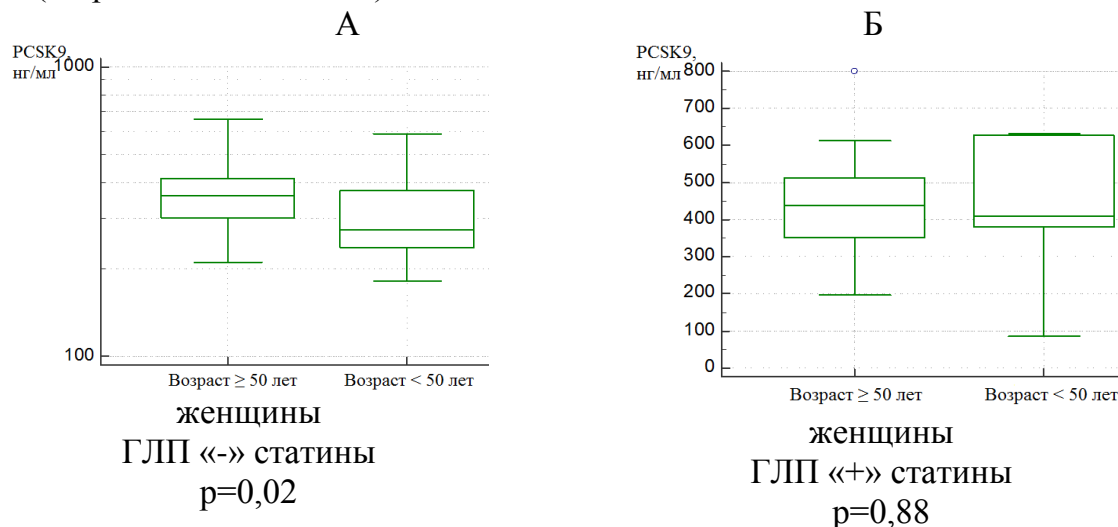
Рис. 11. Уровень PCSK9 у мужчин и женщин



Аналогично исследованию S.G. Lakoski [Lakoski S.G. et al. 2009], все женщины были разделены на две группы – до 50 лет (период половой зрелости) и старше 50 лет (климактерический период). В подгруппе женщин старше 50 лет, не находящихся на терапии статинами, выявлен достоверно более высокий уровень PCSK9 по сравнению с женщинами в возрасте до 50 лет (Рис. 12 А).

Деление женщин из группы, принимающих статины, на аналогичные подгруппы в зависимости от возраста, не показало достоверных различий концентраций PCSK9 (Рис. 12 Б).

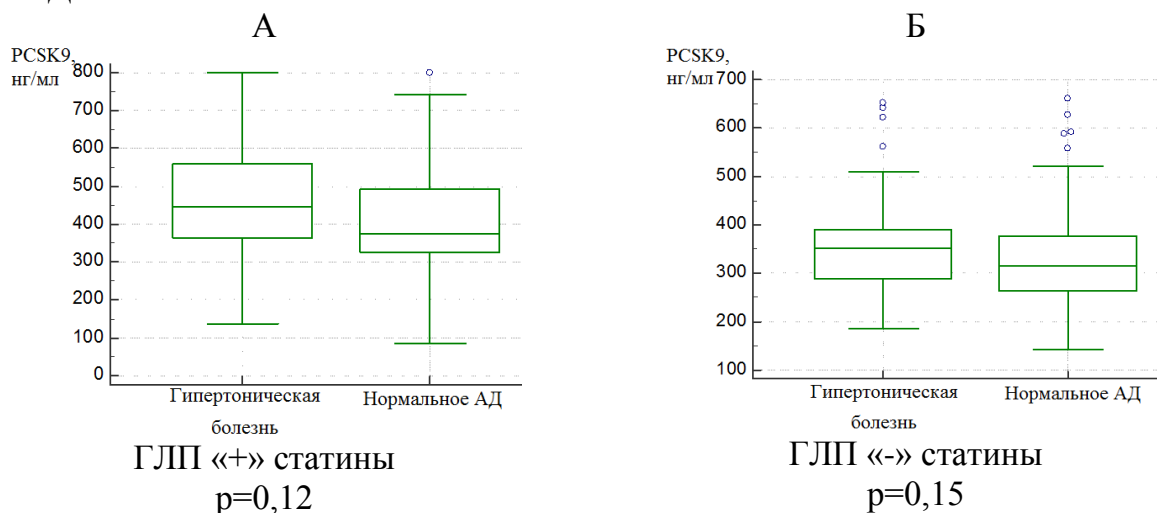
Рис. 12. Уровень PCSK9 женщин с гиперхолестеринемией в зависимости от возраста (старше/моложе 50 лет)



При проведении корреляционного анализа между ИМТ и уровнем PCSK9, по всем изучаемым группам зависимости выявлено не было (Таблица 7).

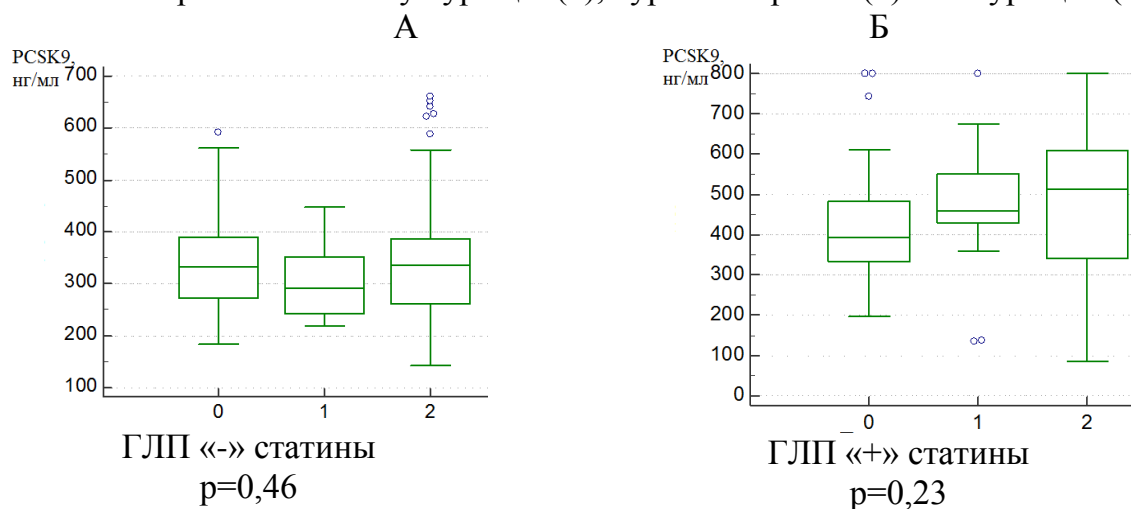
Являясь одним из значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, артериальная гипертензия согласно результатам нашего проведенного исследования, не влияла на концентрацию изучаемого пробелка. Как видно из рис. 13, пациенты, находящиеся на терапии статинами, а так же статин-наивные пациенты с гипертензионной болезнью в сравнении с лицами, с нормальными цифрами АД, имели достоверно не различающиеся концентрации PCSK9.

Рис. 13. Уровень PCSK9 у лиц с гипертензионной болезнью и нормальными цифрами АД



Статус курения так же не оказывал влияния на уровень PCSK9 ни у лиц с гиперлипидемией, принимающих статины, ни у статин-наивных пациентов (Рис. 14).

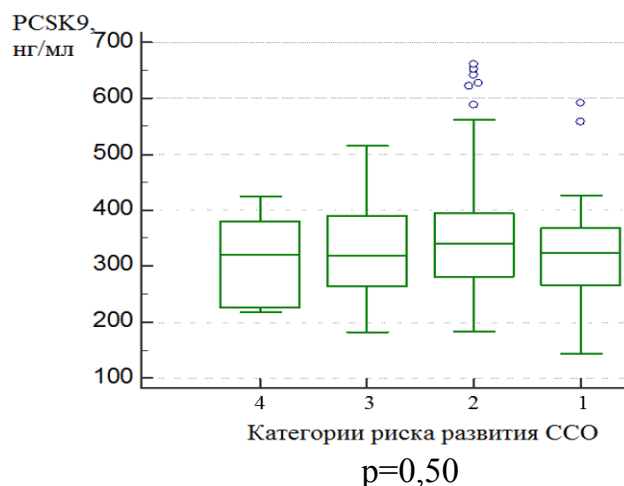
Рис. 14. Уровень PCSK9 у курящих(1), куривших ранее (2) и некурящих (0)



Сравнение уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови у пациентов, не находящихся на гиполипидемической терапии, и относящихся к категории очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Исследуемые группы лиц с гиперхолестеринемией были разделены на подгруппы в зависимости от величины риска развития сердечно-сосудистых осложнений. К первой группе относились лица очень высокого, ко второй – высокого риска, к третьей – умеренного, и четвертую группу составили лица низкого риска. При сопоставлении концентраций PCSK9 в изучаемых группах, не выявлено статистически значимых различий (Рис. 15).

Рис. 15. Уровень PCSK9 у лиц очень высокого (4), высокого (3), умеренного (2), низкого риска (1)



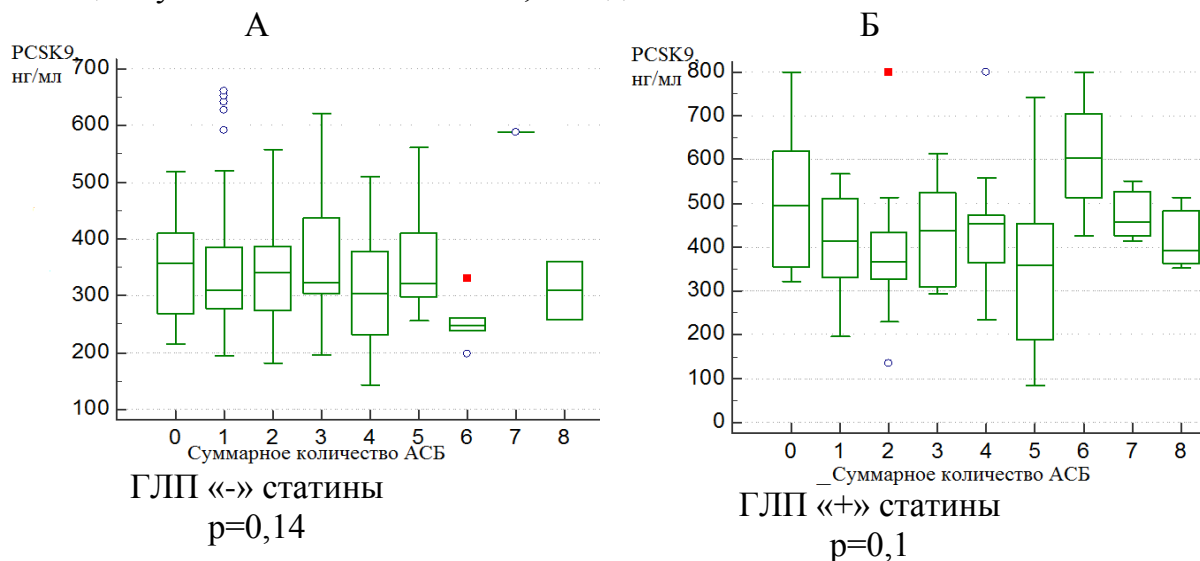
Связь уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с выраженностью атеросклероза сонных артерий у лиц с гиперлипидемией

Ключевым моментом данного исследования явилось изучение возможного влияния PCSK9 на атеросклероз сонных артерий.

Нами были проанализированы результаты обследования 219 пациентов с гиперлипидемией, всем из которых было выполнено дуплексное сканирование сонных артерий. Несмотря на выраженную гиперлипидемию, у 20,6% (45 человек) атеросклеротических бляшек выявлено не было (11,8% [8 человек] в группе на терапии статинами, 24,5% [37 человек] в группе статин-наивных пациентов).

При проведении статистического анализа концентрация PCSK9 в зависимости от суммарного количества АСБ, в изучаемых подгруппах различий не выявлено.

Рис. 25. Концентрация PCSK9 в зависимости от суммарного количества АСБ. По оси абсцисс указано количество АСБ, от 0 до 8.



При проведении корреляционного анализа, не выявлено связи пробелка с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях, максимальным процентом стеноза. Рассматривая утолщение ТКИМ как предиктор возможных ССС, проведена оценка уровня PCSK9 и значения ТКИМ. Однако корреляционный анализ не выявил связи ТКИМ и PCSK9 (Таблица 9).

Таблица 9.

Связь суммарного количества АСБ, максимального % стеноза и ср. ТКИМ сонных артерий и уровня PCSK9

	PCSK9	ГЛП «+» статины	ГЛП «-» статины
Суммарного количества АСБ		$r=0,15; p=0,23$	$r=-0,12; p=0,14$
Максимальный % стеноза		$r=0,13; p=0,29$	$r=-0,10; p=0,21$
Ср. ТКИМ сонных артерий		$r=0,2; p=0,10$	$r=0,07; p=0,41$

r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, p – уровень значимости для r .

ВЫВОДЫ

1. Концентрация PCSK9 достоверно выше у лиц с гиперлипидемией, находящихся на терапии статинами ($p<0,0001$). Уровень PCSK9 у пациентов с гиперлипидемией, не принимающих статины, и у здоровых лиц значимо не различался.

2. Концентрация PCSK9 не коррелировала с ОХ, холестеринем-ЛНП, ЛП(а), ИМТ. У пациентов, находящихся на терапии статинами, выявлена прямая связь PCSK9 с

уровнем ТГ ($r = 0,31$, $p = 0,01$) и обратная с холестерином-ЛВП ($r=-0,3$, $p = 0,02$). У лиц с гиперхолестеринемией, не находящихся на терапии статинами, выявлена корреляция с возрастом ($r=0,184$ $p=0,02$). Гипертоническая болезнь и статус курения не оказывают существенного влияния на концентрацию PCSK9.

3. Не выявлено различий уровня PCSK9 с зависимости от категории сердечно-сосудистого риска у лиц с гиперлипидемией, не находящихся на терапии статинами ($p=0,50$).

4. Концентрация PCSK9 не коррелировала с величиной ТКИМ, максимальным процентом стеноза. Концентрация PCSK9 не отличалась у лиц с наличием и отсутствием АСБ и не зависела от количества АСБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Широкий разброс значений уровня PCSK9, отсутствие его связи с основными показателями выраженности атеросклеротического процесса не дают возможность использовать концентрацию данного пробелка для оценки выраженности атеросклеротического процесса и оценки категорий риска развития сердечно-сосудистых осложнений конкретного больного.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Иванов К.П., Попова А.Б., Курбанисмаилова П.М., Ежов М.В., Нозадзе Д.Н., Рыжикова О.А., Сергиенко В.Б. Особенности перфузии миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 3. С. 61-70.
2. Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Попова А.Б., Сергиенко В.Б. Влияние гиперхолестеринемии на кровоснабжение миокарда левого желудочка по данным перфузионной сцинтиграфии. Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы. 2015. С. 208.
3. Попова А.Б., Н.Б. Горнякова, О.А. Погорелова, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова, Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко. Взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2016, №2, стр. 33-41.
4. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2016, №3, стр. 5-15.
5. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Popova A.B., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Henkel V.V., Kukharchuk V.V., Ezhov M.V. Preliminary results of Russian familial hypercholesterolemia registry. Atherosclerosis 2017, Volume 252, Page e34-e35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.345>
6. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Popova A.B., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Henkel V.V., Kukharchuk V.V., Ezhov M.V. Preliminary results of Russian familial hypercholesterolemia registry. EAS 2016 poster presentation №117. 29 May – June 1, 2016
7. Попова А.Б., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Нозадзе Д.Н., Малахов В.В., Кухарчук В.В., Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Аншелес А.А., Масенко В.П. Взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа с

выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. Сборник материалов XXIII конгресса «Человек и лекарство», тезисы докладов Москва, 11-14 апреля 2016, стр. 22-23.

8. Popova Anna, Sergienko Igor, Ezhov Marat, Nozadze Diana, Malakhov Vladimir, Kukharchuk Valery, Balahonova Tatiana, Pogorelova Olga, and others. Interrelation of proprotein convertase subtilisin / kexin 9 type level with carotid atherosclerosis severity in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017, Volume 263, Page e199. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.642>. EAS 2017 poster presentation №PO289.

9. Semenova Anna, Sergienko Igor, Ezhov Marat, Diego Garcia-Giustiniani, Lorenzo Monserrat, Malakhov Vladimir, **Popova Anna**, Nozadze Diana, and others. The presence of pathogenic mutations in patients with definite or probable diagnosis of familial hypercholesterolemia defined by targeted next generation sequencing. *Atherosclerosis* 2017, Volume 263: pages e231. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.751>. EAS 2017 poster presentation №PO398.

10. Афанасьева О.И., Разова О.А., Ежов М.В., **Попова А.Б.**, Афанасьева М. И., Покровский С.Н. Липопротеид(а) как предиктор концентрации пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 у пациентов с низкомолекулярным фенотипом апоБелка(а). «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного». Тезисы. Москва, 31 мая -01 июня 2017, стр. 42.

11. Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Ежов М.В., **Попова А.Б.**, Афанасьева М.И., Разова О.А., Покровский С.Н. «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного». Тезисы. Москва, 31 мая -01 июня 2017, стр. 41-42.

12. Прус Ю.А., Сергиенко И.В., Малышев П.П., Комар О.А., Попова А.Б., Соничева Н.А. Редкая мутация гена АРОВ у пациентки с гетерозиготной СГХС. Атеросклероз и дислипидемии. 2017, №2, стр. 84-91.

13. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галявич А.С., Сафарова М.С., **Попова А.Б.**, и соавторы. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017, №2, стр 5-16.