



Малышев П.П., Тюрина А.В., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю., Амелюшкина В.А.,
Шувалова Ю.А., Ребриков Д.В., Каминный А.И.

СЕМЕЙНАЯ ДИСБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ (ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ III ТИПА)

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, г. МОСКВА, РОССИЯ

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы было описание серии случаев семейной дисбеталипопротеинемии (СД) – редкого рецессивного нарушения липидного обмена. В исследование включено 18 пациентов обо-
его пола, средний возраст – 42,4 г. Количественное определение общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) осуществляли унифицированным ферментативным методом, ХС липопротеинов высокой (ЛВП) и низкой (ЛНП) плотности – прямым гомогенным методом. Генотип по позиции rs7412 гена APOE определяли мето-
дом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» с использованием примыкающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР. Частота СД среди 367 пациентов с разными типами гиперлипидемии по данным анализа ДНК составила 4,9%. ИБС была выявлена у 27,8% больных. Внешние признаки заболе-
вания (различные типы ксантом) были выявлены у 22,2% больных. При сравнении исходного липидного профиля пациентов с СД и лиц контрольной группы отмечены достоверно более высокие

уровни ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС не-ЛВП среди пациентов, тогда как уровни ХС ЛВП плазмы у них были значительно ниже, чем в кон-
трольной группе. На фоне гиполипидемической терапии (статины и/или фибрат) средние уровни общего ХС, ТГ и ХС не-ЛВП снизи-
лись примерно в 2 раза от исходного ($p < 0,002$), а ХС ЛНП – в 1,5 раза ($p < 0,008$). Целевой уровень ХС не-ЛВП среди больных высо-
кого сердечно-сосудистого риска ($< 2,6$ ммоль/л) на фоне терапии не был достигнут ни у кого, а высокого ($< 3,4$ ммоль/л) – только у 2-х из 5 больных. Полученные данные показывают, что, несмотря на благоприятные сдвиги липидного профиля, многие больные с СД на текущей терапии остаются недолеченными; следовательно, для повышения эффективности терапии необходимо увеличивать дозу статина (при отсутствии противопоказаний) и/или комбини-
ровать статины с фибратами.

Ключевые слова: аполипопротеин E, гиперлипидпротеинемия III типа, семейная дисбеталипопротеинемия

Сведения об авторах:

Тюрина Александра Вячеславовна	Клинический ординатор отдела гипертонии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепков- ская, 15а. E-mail: sirkoffa@yandex.ru. Тел.: (495) 414 72 61
Рожкова Татьяна Алексеевна	Н.с., к.м.н., лаборатория клинической липидологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Череп- ковская, 15а. E-mail: rozhkova.ta@mail.ru. Тел.: (495) 414 69 96
Зубарева Марина Юрьевна	М.н.с., к.м.н., лаборатория клинической липидологии ФГБУ «Национальный медицинский исследователь- ский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. E-mail: mzubareva06@mail.ru. Тел.: (495) 414 69 96
Амелюшкина Вера Алексеевна	Врач-лаборант, лаборатория клинической биохимии липидного обмена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. E-mail: vn_titov@mail.ru. Тел.: (495) 414 63 10
Шувалова Юлия Андреевна	М.н.с., к.м.н., отдел проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепков- ская, 15а. E-mail: shuvalovaj@mail.ru. Тел.: (495) 414 63 48
Ребриков Денис Владимирович	Проректор по научной работе, д.б.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицин- ский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4. E-mail: rebrikov_dv@rsmu.ru. Тел.: (495) 434 12 83
Каминный Александр Иванович	С.н.с., д.м.н., отдел проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепков- ская, 15а. E-mail: akam67@rambler.ru. Тел.: (495) 414 63 48

**Автор, ответственный
за связь с редакцией:
Малышев
Павел Прокопьевич**

С.н.с., д.м.н., отдел проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. E-mail: pavel-malyshev@mail.ru. Тел. (495) 414 67 89

✉ pavel-malyshev@mail.ru

Для цитирования: Малышев П.П., Тюрина А.В., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю., Амелюшкина В.А., Шувалова Ю.А., Ребриков Д.В., Каминный А.И. Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа). Евразийский кардиологический журнал. 2019, Февраль 25; 1:42-46 [Trans. into Eng. ed.: Malyshev P.P., Tyurina A.V., Rozhkova T.A., Zubareva M.Yu., Amelyushkina V.A., Shuvalova Yu.A., Rebrikov D.V., Kaminniy A.I. Familial dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia). Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:48-52]

ВВЕДЕНИЕ

Семейная дисбеталипопротеинемия (СД), или гиперлипопротеинемия (ГЛП) III типа, представляет собой ремнантную гиперлипидемию, связанную с генетическими дисфункциональными вариантами аполипопротеина (апо) Е или его отсутствием. АпоЕ является ключевым апобелком для рецепторов (LDLR, HSPG-рецептор, LRP), вовлечённых в удаление ремнантов липопротеинов (ЛП) очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронов (ХМ), т.е. остатков ЛП, богатых триглицеридами (ТГ), образующихся после гидролитического воздействия липопротеинлипазы. Три основные изоформы этого апобелка (апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4) кодируются тремя соответствующими аллелями ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$) гена АРОЕ. Изоформы апоЕ отличаются по остаткам 112 и 158 аминокислотной последовательности; так, апоЕ2 содержит цистеин/цистеин, апоЕ3 – цистеин/аргинин, апоЕ4 – аргинин/аргинин, соответственно. АпоЕ3 является наиболее распространённой изоформой в популяции; гомозиготность по апоЕ2 отмечается у более, чем 90% пациентов с ГЛП III типа, тогда как апоЕ4 ассоциирован с гиперхолестеринемией и болезнью Альцгеймера [1]. Приблизительно у 10% больных с ГЛП III типа причиной развития заболевания являются другие генетические варианты апоЕ или полное его отсутствие. Хотя гомозиготность по $\epsilon 2/\epsilon 2$ наблюдается примерно у 1% лиц в популяции, СД развивается лишь у 5% носителей $\epsilon 2/\epsilon 2$, поскольку для полной экспрессии метаболического дефекта необходим вклад других генетико-средовых факторов. Нераспознанная ГЛП III типа ассоциируется с высоким риском развития как коронарного, так и периферического атеросклероза, что связано с накоплением в плазме высокоатерогенных ремнантных частиц. Диагноз при подозрении на СД легко подтверждается анализом ДНК. Тем не менее, в клинической практике диагноз ГЛП III типа является редким по причине недостаточной осведомлённости врачей об этом заболевании, невысокой распространённости этого типа нарушения липидного обмена в популяции и его маскирования сопутствующими метаболическими дефектами, такими как ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз и др.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование было включено 367 пациентов (155 лиц мужского пола, средний возраст – 43,7 г., и 212 лиц женского пола, средний возраст – 52,5 г.), у которых были доступны результаты анализа ДНК. Группа состояла из лиц с различными типами ГЛП, обратившихся первично или уже наблюдавшихся в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Диагноз СД ставили на основании комбинации клинических

критериев (наличие смешанной ГЛП) и генетического тестирования (наличие генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ АРОЕ). К факторам риска развития ГЛП III типа относили: индекс массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$, злоупотребление алкоголем (ежедневное употребление >20 и 30 г чистого спирта для лиц женского и мужского пола, соответственно), нарушение углеводного обмена (сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе), гипотиреоз (анамнестические указания или проведение гормональной заместительной терапии в настоящее время). Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливали при наличии документированного инфаркта миокарда в анамнезе, гемодинамически значимого поражения коронарного русла при проведении коронарографии, эндоваскулярных коронарных вмешательств или операции коронарного шунтирования в анамнезе. Поражением периферических артерий считали наличие атеросклеротических бляшек, суживающих просвет сосуда более, чем на 50%, по данным визуализирующих исследований. Контрольную группу, при сравнении липидного профиля, составили лица с уровнями общего холестерина (ОХС) плазмы не более 6,2 и ТГ – не более 2,3 ммоль/л, не страдающие хроническими заболеваниями, способными влиять на липидный профиль или требующими постоянной гиполипидемической терапии/приёма препаратов, способных оказывать влияние на липидный обмен.

Измерение липидов сыворотки крови

Количественное определение ОХС, ТГ и ХС ЛП высокой плотности (ЛВП) в сыворотке натощак проводили на биохимическом анализаторе «Architect C-8000» («Abbott», США) фотометрическими методами с использованием реактивов фирмы-производителя оборудования. ОХС и ТГ определяли унифицированным ферментативным методом, ХС ЛВП и ЛП низкой плотности (ЛНП) – прямым гомогенным методом. ХС не-ЛВП рассчитывали по формуле: ОХС – ХС ЛВП.

Генотипирование полиморфной позиции rs7412 гена АРОЕ

Генотип по позиции rs7412 гена АРОЕ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» с использованием примыкающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР [2, 3]. Использовали коммерческую тест-систему «Генетика метаболизма» (ДНК-Технология, Россия, кат. №: R1-H908-N3/4). ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТпрайм» («ДНК-Технология», Россия, кат. № O-DTPRIME4M1). Использовали следующий температурный режим амплификации: 94°C – 10 сек, 64°C – 30 сек в течение 50 циклов. По завершении реакции амплификации получали кривые плавления путём повышения температуры реакционной смеси с 25°C до 75°C с шагом 1°C, измеряя уровень

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика идентифицированных пациентов с ГЛП III типа

Признак	Значение
Пол (м/ж)	9/9
Возраст (годы)	42,4±8,2
ИМТ	28,1±2,9
САД (мм рт. ст.)	134,1±14
ДАД (мм рт. ст.)	83,7±7,5
Злоупотребление алкоголем (%)	20
Курение (%)	27,8
Семейный анамнез ранних ССЗ (%)	38,9
Возраст при выявлении ГЛП (годы)	42,4±8,2
Менопауза у женщин (%)	55,5±1,5
Нарушение углеводного обмена (%)	27,7
Гипотиреоз (%)	16,7
Количество пациентов с наличием факторов риска СД (%):	
- 0	11,1
- 1	55,5
- 2	27,8
- 3	5,5
Панкреатит в анамнезе (%)	11,1
Периферический атеросклероз (%)	11,1
Клинические признаки ГЛП (%):	
- ксантомы сухожилий	22,2
- липоидная дуга роговицы	11,1
- кожные ксантомы	16,7
- ксантелазмы	16,7
- ладонные стрии	16,7
ИБС (%)	27,8
С-реактивный белок, мг/дл	0,24±0,19
Липопротеин (а), мг/дл	48,8±64,7

Примечание: данные представлены как среднее±стандартное отклонение
ГЛП – гиперлипидпротеинемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СД – семейная дисбеталипопротеинемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 2. Исходные (без лечения) показатели липидного профиля больных с ГЛП III типа

Показатель	Пациенты с ГЛП III типа (n=18)	Контрольная группа (n=43)	p-уровень
Возраст	42,4±8,2	43,5±14,2	н.д.
ИМТ	28,1±2,9	26,9±4,3	н.д.
Общий ХС	10,4±2,4	5,2±0,7	<0,00001
Триглицериды	5,96±2,6	1,19±0,5	<0,00001
ХС ЛВП	1,02±0,2	1,38±0,3	<0,00001
ХС ЛНП	4,5±1,3	3,2±0,8	<0,005
ХС не-ЛВП	9,5±2,6	3,8±0,8	<0,00001

Примечание: Данные представлены как среднее±стандартное отклонение

ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ХС – холестерин

флуоресценции на каждом шаге. Процедуру генотипирования проводили в двух повторностях.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (Mean±SD). При сравнении групп по количественным признакам использовали параметрический (t-критерий Стьюдента для двух независимых групп) и непараметрический (критерий Манна-Уитни для двух независимых групп, дисперсионный анализ ANOVA по Фридмену для трёх зависимых групп) методы. При сравнении групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ДНК 367 пациентов с разными типами нарушения липидного обмена было выявлено 18 гомозиготных носителей $\epsilon 2$, что составило 4,9% от общего числа обследованных. Клинико-демографическая характеристика идентифицированных пациентов с ГЛП III типа представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что представители противоположных полов были представлены в одинаковой степени; возраст пациентов при первом обращении в клинику совпадал с возрастом, в котором впервые была обнаружена ГЛП; у половины больных отмечался хотя бы один фактор риска развития ГЛП III типа, а у одной трети – 2-3 фактора. ИБС была выявлена у 27,8% больных. Внешние клинические проявления заболевания представлены на рисунке 1.

При сравнении исходного липидного профиля пациентов с СД и лиц контрольной группы отмечены достоверно более высокие уровни ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС не-ЛВП, тогда как уровни ХС ЛВП были значительно ниже (таблица 2).

Мы также оценили эффекты гиполипидемической терапии у 11 больных с ГЛП III типа. Среди них 8 пациентов относились к категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), т.к. страдали ИБС или периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа. При оценке промежуточных результатов 1 пациент находился на монотерапии фибратом, 3 – на монотерапии аторвастатином в дозе 10-40 мг/сут, 5 – на монотерапии розувастатином в дозе 10-40 мг/сут, 1 – на комбинированной терапии розувастатином (10 мг/сут) и фенофибратом. При оценке последних результатов 1 пациент находился на монотерапии фибратом, 4 – на монотерапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут, 4 – на монотерапии розувастатином в дозе 5-40 мг/сут, 2 – на комбинированной терапии розувастатином (10 мг/сут) и фенофибратом. На рисунке 2 приведена динамика липидного профиля на фоне гиполипидемической терапии; визиты 1 и 2 осуществлялись с разными временными интервалами и отражают промежуточные и наиболее близкие к написанию статьи биохимические анализы. Средние уровни ОХС, ТГ и ХС не-ЛВП на фоне лечения снизились примерно в 2 раза от исходного ($p < 0,002$), ХС ЛНП – в 1,5 раза ($p < 0,008$), тогда как повышение уровней ХС ЛВП было статистически недостоверным.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛП III типа – редкое аутосомно-рецессивное нарушение липидного обмена с варибельной пенетрантностью с частотой



Рисунок 1. Внешние клинические проявления ГЛП III типа: ладонные стрии и эруптивные ксантомы в области локтей

в общей популяции примерно 1:1000 [4], однако распространённость этого заболевания может быть выше в некоторых группах населения, например, среди лиц со смешанной гиперлипидемией (т.е. при наличии гипертриглицеридемии, ГТГ), или больных с ИБС/периферическим атеросклерозом. Частота СД среди пациентов с выраженной ГЛП в нашем исследовании составила 4,9%, что сопоставимо с данными, полученными в других популяциях высокого ССР. Так, в исследовании случай-контроль среди 653 пациентов с семейными формами ранней ИБС частота ГЛП III типа была 3,4% по сравнению с 1% в контрольной группе [5].

К развитию СД предрасполагают некоторые метаболические и генетические факторы, точнее, их взаимодействие. В нашем исследовании ИМТ больных в среднем составил $28,1 \pm 2,9$, нарушение углеводного обмена отмечалось у 27,7%, гипотиреоз – у 16,7% пациентов, что близко к данным, полученным в одномоментном поперечном исследовании 305 пациентов с ГЛП III типа из 4 европейских популяций: 28,5, 28,5% и 12%, соответственно [4]. Стоит отметить, что у 40% больных мы не обнаружили явных нарушений углеводного обмена, гипо-

функции щитовидной железы, ожирения или злоупотребления алкоголем; в таких случаях вероятно более существенное влияние на развитие ГЛП III типа других генетических факторов, в частности, мутаций или генетических вариантов системы липолиза, включая АРСЗ, LPL и т.д. [6].

Практически патогномоничными для ГЛП III типа являются ладонные ксантомы (называемые также плоскими ладонными ксантомами или *xanthoma striata palmaris*), которые представляют собой узелковые отложения липидов жёлтого цвета в ладонных складках; у некоторых пациентов они могут выглядеть как всего лишь жёлтое окрашивание складок без развития узелков. Туберозные ксантомы (твёрдые или мягкие узелки) или туберозно-эруптивные ксантомы (скопления эруптивных ксантом, приводящие к увеличению поражений, приподнятых над поверхностью кожи) часто встречаются у нелеченых пациентов. Они, как правило, располагаются над бугристостью большеберцовой кости, на локтях и ягодицах. В одной из работ американских исследователей у больных с СД частота ладонных ксантом составила 64%, ксантом сухожилий – 23%, туберозных или туберозно-эруптивных ксантом – 51% и эруп-

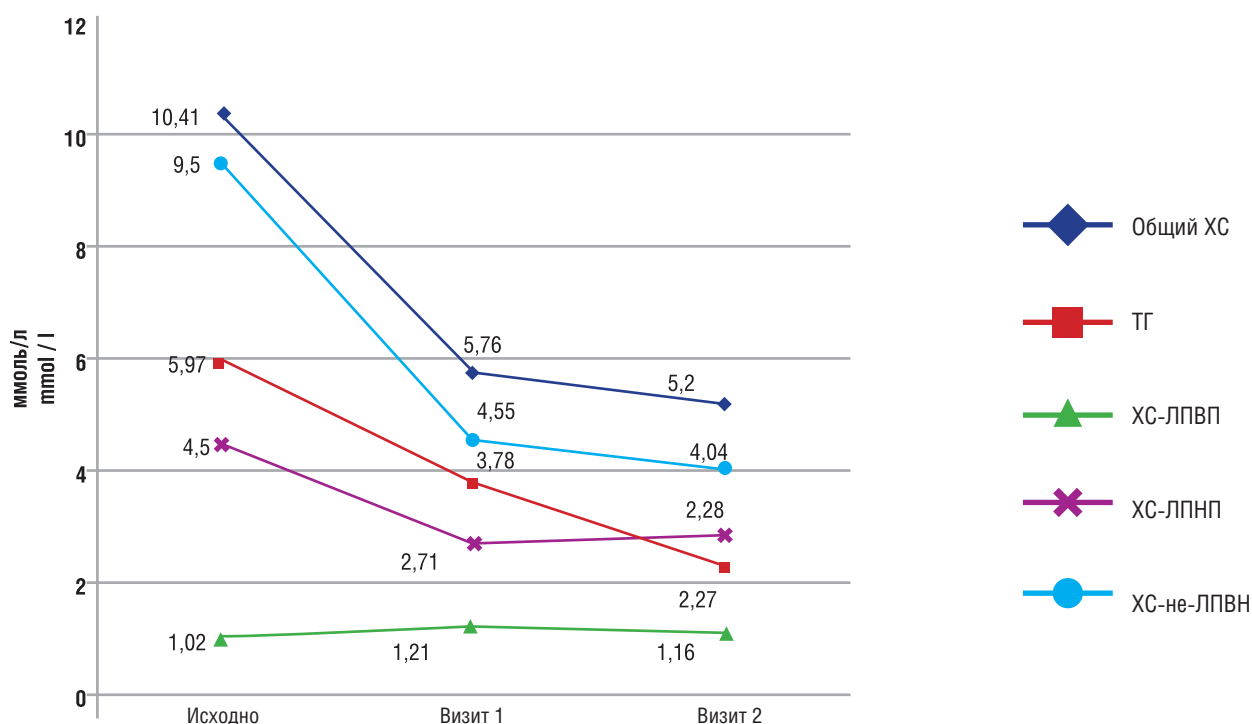


Рисунок 2. Динамика липидного профиля пациентов с ГЛП III типа на фоне различных режимов гиполипидемической терапии

тивных ксантом – 4% [7]. В нашем исследовании ладонные, сухожильные и туберозно-эруптивные ксантомы встречались значительно реже (16,7%, 22,2% и 16,7%, соответственно), что можно объяснить существенным различием в арсенале эффективных гиполипидемических препаратов в настоящее время и в прошлом, когда проводилась зарубежная работа.

Атеросклеротическое поражение сосудов является наиболее важным клиническим проявлением и последствием ГЛП III типа, поскольку ремнанты ЛОНП и ХМ, богатые ХС, являются высокоатерогенными частицами. При первом обращении больных в нашу клинику гемодинамически значимое поражение коронарных или периферических артерий отмечалось в 1/3 случаев, что при среднем возрасте пациентов 42,5 г говорит о раннем развитии атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Данные по частоте ИБС и поражения периферических артерий (27,8% и 11,1%, соответственно) у больных с ГЛП III типа в нашей работе близки к результатам, полученным в исследовании Koopal et al, где ИБС и периферический атеросклероз встречались с частотой 19% и 11%, соответственно [4].

ХС не-ЛВП плазмы отражает содержание ХС всех частиц ЛП, богатых ТГ, включая ЛОНП, ХМ и ремнанты, наряду с ЛНП. Современные практические руководства рекомендуют ХС не-ЛВП как более лучший индикатор риска, чем ХС ЛНП [8]. Это особенно актуально в ряде ситуаций, в частности, при оценке у лиц с ГТГ, когда использование формулы Friedewald для оценки ХС ЛНП имеет определённые ограничения. С другой стороны, оценка ССР у больных с СД только с помощью ХС ЛНП будет некорректной в связи с тем, что генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ обычно ассоциируется с более низкими уровнями ХС ЛНП по сравнению с другими генотипами АРОЕ [9]. В нашем исследовании уровень ХС не-ЛВП у больных с ГЛП III типа был в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе лиц.

Рассматривая медикаментозную терапию ГЛП III типа, следует отметить, что большинство пациентов обычно хорошо реагирует на статины. Если в липидном профиле преобладает ГТГ, препаратами выбора могут быть фибраты; в некоторых случаях требуется комбинация обоих препаратов [10]. При оценке эффектов гиполипидемической терапии большая часть наших больных (8 из 11) относились к группе очень высокого ССР; таким образом, целевой уровень ХС не-ЛВП у них составляет $<2,6$ ммоль/л. Анализ, проведённый в нашей работе, показал, что среди этих пациентов целевой уровень ХС не-ЛВП не был достигнут ни у кого. Среди пациентов высокого ССР целевой уровень ХС не-ЛВП ($<3,4$ ммоль/л) был достигнут только у 2-х из 5-и больных. Нормальным уровнем ТГ плазмы большинство экспертов считают значения менее 1,7 ммоль/л [10]. В нашем исследовании такой уровень ТГ на фоне терапии был достигнут у 27% пациентов. Уровни ХС ЛВП плазмы выше 1 ммоль/л у лиц мужского пола и выше 1,2 ммоль/л у лиц женского пола считаются оптимальными [10]. В нашей работе на фоне гиполипидемической терапии такие уровни были достигнуты у 45% пациентов против 23% исходно.

Таким образом, данные проведённого исследования показывают, что, несмотря на значительные благоприятные сдвиги липидного профиля под влиянием гиполипидемической терапии, многие больные с СД на текущей терапии остаются недо-леченными, если судить по такому интегральному показателю, как ХС не-ЛВП. В таких случаях для повышения эффективно-

сти терапии необходимо увеличивать дозу статина (до максимально разрешённой и безопасной у конкретного пациента) и/или комбинировать статинотерапию с фибратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blum CB. Type III Hyperlipoproteinemia: Still Worth Considering? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(2):119-124
2. Rebrikov DV, Trofimov Dlu. Real-time PCR: approaches to data analysis (a review). *Prikl Biokhim Mikrobiol.* 2006;42(5):520-528
3. Ребриков ДВ, Саматов ГА, Трофимов ДЮ. ПЦР в реальном времени. – М.: BINOM, 2009. – 215 с.
4. Koopal C, Retterstøl K, Sjouke B, Hovingh GK, Ros E, de Graaf J, Dullaart RP, Bertolini S, Visseren FL. Vascular risk factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial dysbetalipoproteinemia: a European cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2015;240(1):90-97
5. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1003-1012
6. Henneman P, van der Sman-de Beer F, Moghaddam PH, Huijts P, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, et al. The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:620-628
7. Morganroth J, Levy RI, Fredrickson DS. The biochemical, clinical, and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med.* 1975;82(2):158-174
8. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014
9. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlborn A, Keavney B, Collins R, Wiman B, de Faire U, Danesh J. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007;298(11):1300-1311
10. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. *Atherosclerosis* 2016;253:281-344

Принята к публикации: 28.01.2019 г.