

Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний

Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

Липопротеид(а) (Лп(а)) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, принадлежащий к apoB₁₀₀-содержащим липопротеидам. Лп(а) состоит из частицы подобной липопротеидам низкой плотности, в которой молекула апобелка B₁₀₀ ковалентно связана дисульфидной связью с уникальной полиморфной молекулой апобелка(а). Концентрация Лп(а) генетически контролируется, при этом варьирует в очень широком диапазоне. Повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска атеросклероза коронарных, сонных и периферических артерий, ишемической болезни сердца и стеноза аортального клапана, сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений, а также осложнений после операций реваскуляризации миокарда. Несмотря на это, уровень Лп(а) по-прежнему не учитывается в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Отчасти это может быть связано с тем, что ни современная лекарственная терапия, ни новые поколения биологических гиполипидемических препаратов практически не влияют на концентрацию Лп(а), за исключением 20-30% снижения Лп(а) никотиновой кислотой и ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9). Обзор освещает современные представления о Лп(а) как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний, возможности и целесообразности его определения, а также посвящен современным возможностям коррекции гиперлиппротеидемии(а).

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):101–108
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, атеротромбоз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases

Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.

Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a complex supramolecular complex belonging to apoB₁₀₀ lipoproteins. Lp(a) consists of a particle of similar low-density lipoprotein, in which the apolipoprotein molecule B₁₀₀ is covalently linked by a disulfide bond with a unique polymorphic apolipoprotein(a) molecule. The concentration of Lp(a) is genetically controlled and varies over a very wide range. An elevated level of Lp(a) is an independent risk factor for atherosclerosis of the coronary, carotid and peripheral arteries, coronary artery disease and aortic stenosis, concomitant cardiovascular complications, and complications after myocardial revascularization. Despite this, the level of Lp(a) is still not taken into account in the stratification of the risk of cardiovascular diseases. In part, this may be due to the fact that neither modern drug therapy, nor new generations of biological lipid-lowering drugs have virtually no effect on the concentration of Lp(a), with the exception of a 20-30% decrease in Lp(a) by nicotinic acid and inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The lecture covers the modern understanding of Lp(a) as a risk factor for cardiovascular diseases, the possibility and feasibility of its definition, and is also devoted to the modern possibilities of correcting hyperlipoproteinemia(a).

Липопротеид(а) — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний со многими неизвестными. Липопротеид(а) (Лп(а)) уже более 50 лет представляет собой, возможно, самый загадочный объект исследований в области изучения факторов риска сердечно-

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной кардиологии, Москва, Россия.

Афанасьева О.И.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С.Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 afanasyeva.cardio@yandex.ru

KIV₂ — крингл IV второго типа, KIV₅ — крингл IV пятого типа, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, apoB₁₀₀ — апобелок B₁₀₀, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцифицирующий аортальный стеноз, апо(а) — апобелок(а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИИ — ишемический инсульт, Лп(а) — липопротеид(а), ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 17.04.2019

Рецензия получена 24.04.2019

Принята к публикации 06.05.2019



Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):101–108

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>

Key words: lipoprotein(a), atherosclerosis, atherothrombosis, cardiovascular diseases, cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Institute of Experimental Cardiology, Moscow, Russia.

Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Received: 17.04.2019 **Revision Received:** 24.04.2019 **Accepted:** 06.05.2019

сосудистых заболеваний (ССЗ) и нарушений липидного обмена. Лп(а) был открыт в 1963г норвежским ученым Карлом Бергом как новый антиген в семействе липопротеидов [1]. Согласно современным представлениям, это сложный надмолекулярный

комплекс (рис. 1А), в составе которого молекула апо-белка V_{100} , частицы подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП), ковалентно связана дисульфидной связью с молекулой уникального для семейства липопротеидов, высокогликозилированного и сильно полиморфного апобелка(а) (апо(а)) (рис. 1В). Обнаружение высокой степени гомологии первичной структуры молекулы апо(а) с молекулой плазминогена и общих принципов структурной организации этих белков (рис. 1Б) в середине 80-х годов инициировало огромный интерес к изучению Лп(а).

Повышенная концентрация Лп(а) является независимым и значимым фактором риска возникновения ряда ССЗ, таких как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз коронарных и периферических артерий [2-4], инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [5, 6]; осложнения после проведения операций аортокоронарного шунтирования [7, 8], а также дегенеративного кальцинирующего аортального стеноза (КАС) [9] (рис. 2).

Несмотря на длительный период активного изучения Лп(а), остается много открытых вопросов о молекулярно-клеточных механизмах его участия в процессах атеротромбогенеза. До сих пор отсутствует понимание физиологической роли метаболизма Лп(а), механизмов его атеротромбогенности, а также влияния гиполипидемической терапии на концентрацию Лп(а). Объективной причиной этого служит ряд особенностей этого липопротеида: во-первых, апо(а) встречается только у человека,

высших приматов и европейских ежей, хотя и у тех и у других есть отличия от апо(а) человека [10, 11], во-вторых, апо(а) является одним из самых полиморфных белков человека, имея как минимум четыре вида полиморфизмов, один из которых — количество повторов IV крингла типа 2 (KIV_2), обеспечивает наличие у человека около 40 изоформ апо(а) и значимо влияет на концентрацию Лп(а) в плазме, в-третьих, крайне широкая (более, чем 1000-кратная) вариабельность концентрации и значимые расово-этнические различия в уровне Лп(а) и спектре однонуклеотидных полиморфизмов [12]; в-четвертых, сложность в стандартизации методов количественного определения Лп(а) ввиду высокого полиморфизма и множества повторов крингловой структуры апо(а) [13]. Кроме того, есть много нерешенных вопросов в оценке степени влияния генетических и эпигенетических факторов, а также гормональных, воспалительных и коморбидных состояний на экспрессию гена *LPA*.

Отсутствие унифицированных стандартизованных методов, так же, как и практики определения Лп(а) у пациентов, имеющих высокий риск развития ССЗ, является причиной недооцененности этого фактора при определении сердечно-сосудистого риска.

Структура и метаболизм Лп(а). Лп(а) это сложный глобулярный надмолекулярный комплекс размером с рибосому, имеющий в своем составе уникальную молекулу апобелка(а) — высокогликозилированного

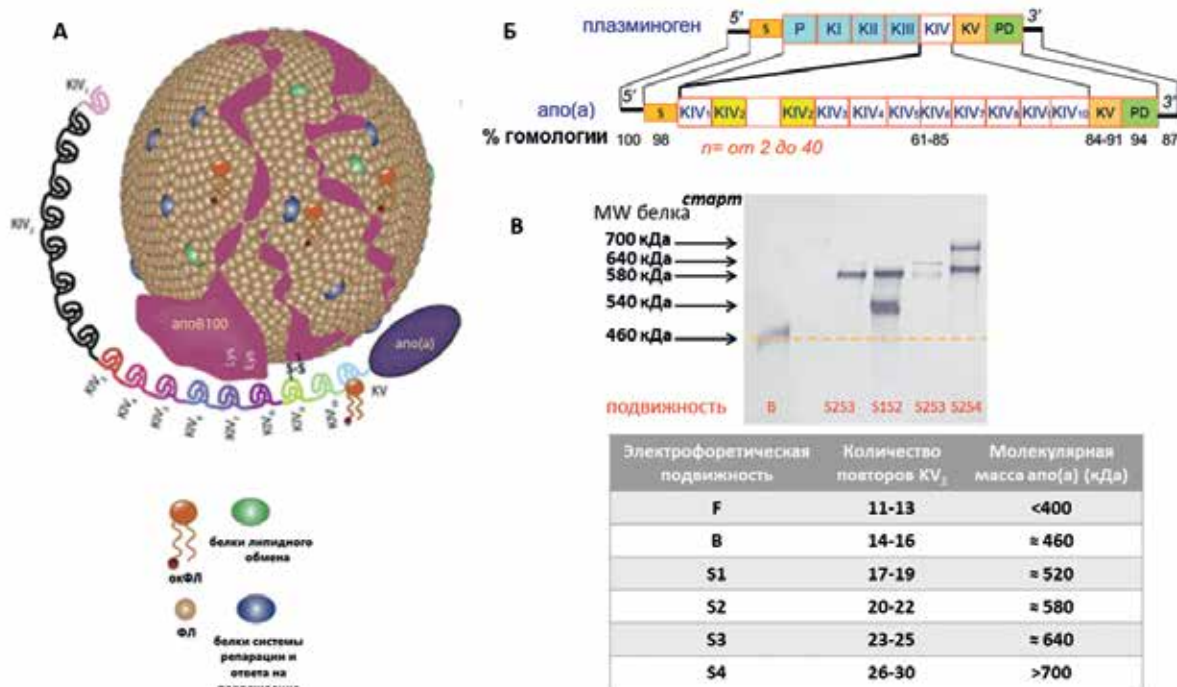


Рис. 1 (А, Б, В). Особенности структурной организации Лп(а). (А) — Схема строения частицы Лп(а), (Б) — принцип организации первичной структуры молекулы плазминогена и апобелка(а) и (В) — результаты иммуноблотинга различных образцов Лп(а). Адаптировано из McCormick 2019 [21], Erqou 2010 [78].

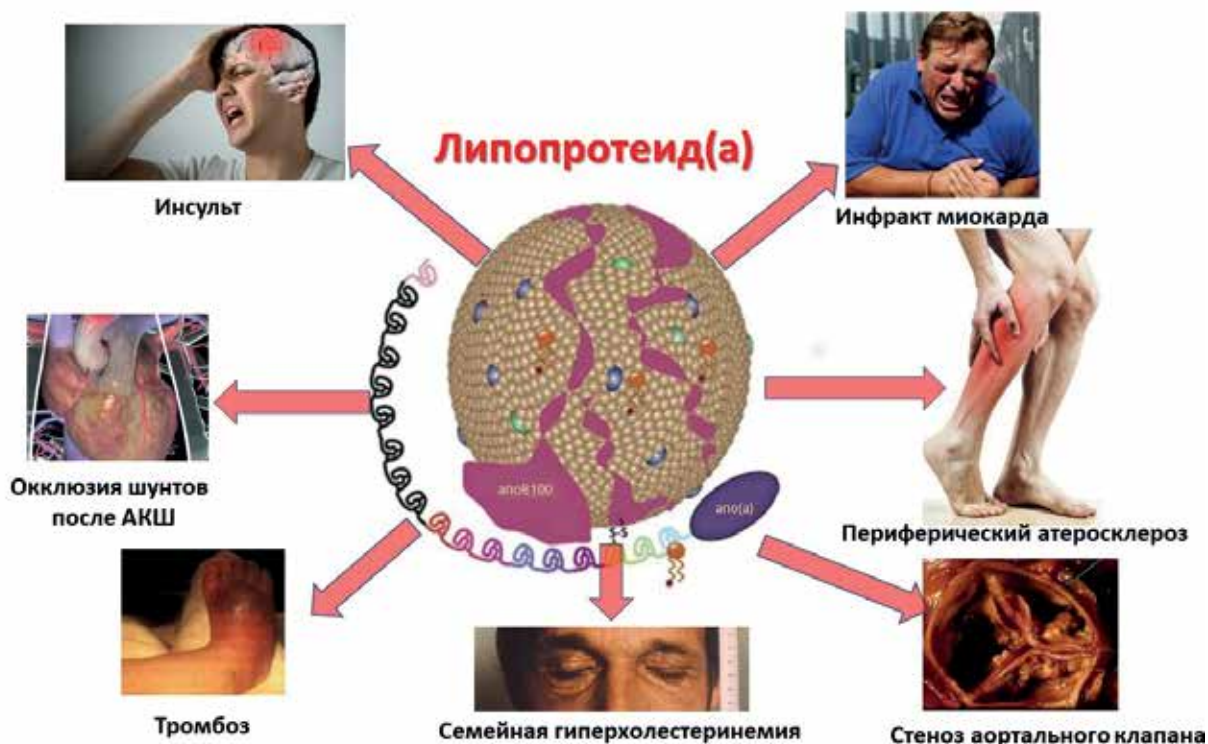


Рис. 2. Лп(а) как фактор риска ССЗ. Адаптировано из Nordestgaard В 2016 [79].

белка с молекулярной массой от 300 до 800 кДа (рис. 1А). Расшифровка первичной структуры апо(а) в 1987г выявило её высокую степень гомологии с молекулой плазминогена (рис. 1Б) — одним из основных проферментов системы гемостаза [14]. Так же как плазминоген и ряд других белков гомеостаза, апо(а) характеризуется наличием повторяющихся структур, получивших название “крингл”. Но только в составе апо(а) есть множество (от 11 до 50) повторов домена, гомологичного IV кринглу (KIV) молекулы плазминогена, одна копия V крингла и неактивный протеазный домен (рис. 1Б). Количество повторов KIV₂ определено количеством соответствующих повторов в гене *LPA* и обуславливает вариабельность молекулярной массы апо(а) (рис. 1В) и 50% концентрации Лп(а) в плазме [15]. По мере увеличения чувствительности методов генотипирования выяснилось, что людей без Лп(а) крайне мало, а так называемый “нулевой аллель” кодирует “усеченный” апо(а), который быстро катаболизируется в эндоплазматическом ретикулуме [15]. Наличие в KIV участков связывания с лизином, характерных для плазмина и обеспечивающих взаимодействие фермента с фибрином, фибриногеном и α 2-антиплазмином во многом определяет уникальные свойства апо(а). В процессе сборки частицы Лп(а) участки связывания, присутствующие в KIV₅-KIV₈ молекулы апо(а), вовлечены в нековалентные взаимодействия с апоВ₁₀₀ и образование ковалентной дисульфидной

связи между апоВ₁₀₀ и апо(а) [16]. Домен KIV₁₀ также содержит участок связывания с окисленным фосфолипидом и лизином, который опосредует взаимодействие между апо(а) и лизин-богатыми белками [11].

Место сборки Лп(а) не определено, обсуждаются варианты образования Лп(а) как за пределами клетки, так и на поверхности гепатоцитов или внутриклеточно [17, 18]. Результаты проводимых кинетических исследований на добровольцах не дали однозначного ответа и позволяют предполагать либо внутриклеточную сборку частицы, либо наличие уникального пула апоВ₁₀₀, предназначенного для внеклеточной сборки частицы Лп(а) [19, 20].

Большинство исследователей пришли к выводу, что печень является основным органом ответственным за катаболизм Лп(а), тогда как роль почек в выведении Лп(а) и его фрагментов остается дискуссионной [17]. Количество рецепторов, вовлеченных в катаболизм Лп(а), все более расширяется [21], но вклад того или иного рецептора в интернализацию Лп(а) по-прежнему неясен.

Возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи Лп(а) с ССЗ. Несмотря на длительный период изучения, вопросы о возможных патогенетических механизмах атеротромбогенности Лп(а) остаются открытыми. Помимо того, что ССЗ, такие как атеросклероз, атеротромбоз и КАС являются сложными, многофакторными расстройствами, в патогенез которых вовлечены как липид-

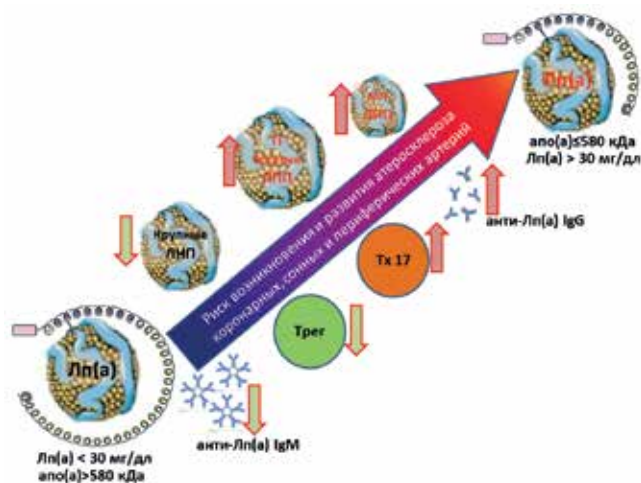


Рис. 3. Взаимосвязь Лп(а) с атеросклерозом различных локализаций на фоне других факторов риска ССЗ.

Сокращения: ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мЛНП — подфракции мелких плотных ЛНП, ТГ — триглицериды, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, Трег — регуляторные Т лимфоциты, Тх17 — Т-хелперы, продуцирующие интерлейкин 17.

ный, так и углеводный обмен, а также различные звенья иммунитета и воспаления, объективной причиной пробелов в знании является сложность структурной организации Лп(а), потенциальная возможность переноса частицей множества биологически-активных молекул [22] (рис. 1А). Отсутствие адекватных животных моделей также лимитирует изучение Лп(а).

Можно выделить несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе высокой атеротромбогенности Лп(а). Лп(а) оказывает патологическое воздействие на различные типы клеток, включая стимулирование экспрессии молекул адгезии и снижение барьерной функции эндотелия сосудов, стимуляцию миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, выраженный аутокринный антиангиогенный эффект, индукцию воспалительной экспрессии цитокинов в моноцитах и макрофагах [23-25]. Наличие в составе Лп(а) окисленных фосфолипидов [26], так же как Лп(а)-ассоциированных фосфолипидов — фосфолипазы А2 [27] и аутоксина [28], результатом активности которых является образование биологически-активных продуктов — лизофосфатидхолина и лизофосфатидной кислоты, предполагает еще один механизм участия Лп(а) в процессах воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана [24, 25, 28, 29].

Лп(а) как фактор риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Результаты многочисленных эпидемиологических и генетических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень Лп(а) является единственным наиболее распространенным генетически детерминированным фактором

риска ранней манифестации ИБС, ИМ и сердечной недостаточности [2, 3, 30].

Связь гиперЛп(а) с ИБС и ССО может потенцироваться другими факторами риска, такими как повышенный уровень холестерина (ХС) ЛНП [31], наличием у пациентов подфракций мелких плотных ЛНП или триглицеридов [32], сдвигами в иммунологических показателях [33] (рис. 3). При 5-летнем проспективном наблюдении концентрация Лп(а) >50 мг/дл, сильнее, чем наличие диагноза семейная гиперхолестеринемия (СГХС), ассоциировались с повышенным риском ССО, при этом максимально неблагоприятным (коэффициент риска 4,4; $p < 0,001$) был прогноз у людей с сочетанием СГХС и гиперлиппротеидемии(а), независимо от традиционных факторов риска [34]. Результаты ряда исследований подтвердили, что для больных с СГХС высокий уровень Лп(а) является наиболее значимым фактором риска ИБС и его осложнений [35, 36] и не зависит от мутаций гена ЛНП рецептора или apoB₁₀₀ [37]. Результаты мета-анализа, включавшего 29069 наблюдений, свидетельствует, что концентрация Лп(а) достоверно и независимо от ХС ЛНП связана с риском ССЗ. При снижении риска за счет снижения ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии гиперЛп(а) становится еще более сильным предиктором остаточного риска, что также подтверждается предварительными результатами клинических исследований FOURIER (NCT01764633) и ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402) [38].

Вопросу взаимосвязи Лп(а) с периферическим атеросклерозом всегда уделялось меньше внимания, ограничиваясь небольшими исследованиями [39, 40]. Недавние ретроспективные исследования, проводимые в ФГБУ НМИЦ кардиологии, свидетельствуют о важной роли Лп(а) в развитии периферического атеросклероза [41]. Появились результаты крупных проспективных наблюдений, демонстрирующих многократное увеличение риска периферического атеросклероза у людей с гиперлиппротеидемией(а) [42, 43]. В исследованиях KORA3 и 4 была выявлена тенденция более высокой концентрации Лп(а), так же как и меньшего количества повторов KIV₂ у больных с перемежающейся хромотой [44]. При наблюдении за больными со стабильной ИБС уровень Лп(а) от 30 до 50 мг/дл ассоциировался с трехкратным увеличением риска ампутации нижних конечностей, тогда как у больных с Лп(а) >50 мг/дл — с двадцатикратным [43]. Также концентрация Лп(а) была достоверно выше у мужчин с перемежающейся хромотой по сравнению с пациентами, сравнимыми по полу, возрасту и частоте диабета [44].

Лп(а) и стеноз аортального клапана. Прямая связь между концентрацией Лп(а) и КАС является убедительной, несмотря на сравнительно небольшой период изучения [9, 29, 45]. Так, по результатам

когортного исследования ASTRONOMER, включавшего 220 пациентов, увеличение концентрации Лп(а) на 10 мг/дл приводит к 10% увеличению риска быстропрогрессирующего КАС, особенно, у молодых пациентов [46].

Лп(а) и тромбоэмболия. Высокая степень гомологии апо(а) и плазминогена является поводом рассматривать Лп(а) как фактор риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), но результаты противоречивы — ни убедительных доказательств, ни опровержений пока не получено. Два первых проспективных исследования — Copenhagen City Heart Study [47] и менее продолжительное канадское исследование [48], не показали связи повышенной концентрации Лп(а) с первыми эпизодами тромбоэмболии, так же как и с рецидивами ВТЭ в течение примерно полутора лет. Однако результаты обширного мета-анализа, включившего данные десяти исследований (общее количество пациентов 13541, из которых 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию) свидетельствует об увеличении риска развития ВТЭ в полтора раза (ОШ 1,56 (95% ДИ 1,36–1,79)) при концентрации Лп(а) >30 мг/дл [49]. Еще более значимая ассоциация риска гиперлипопротеидемии(а) с ВТЭ была обнаружена у китайских пациентов с параплегией [50], а также острым ишемическим инсультом (ИИ) [51]. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA*, ассоциированных с ИМ и ССЗ, не было предиктором тромбоэмболии [4], в отличие от значимости полиморфизма количества повторов KIV_2 [52].

Лп(а) в педиатрии. Поскольку Лп(а) — генетический фактор, воздействующий на организм человека с начала жизни, исследование роли Лп(а) у детей и подростков дает дополнительную информацию о вкладе данного показателя в стратификацию риска [53, 54]. При исследовании 129 детей с СГХС из 109 семей было показано, что повышенный уровень Лп(а) у детей ассоциировался с ранним началом ССЗ у членов семьи (ОШ 3,77, 95% ДИ: 1,16–12,25, $p=0,027$), в отличие от повышенного уровня ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл или 4,9 ммоль/л [36].

Несмотря на достаточно редкую встречаемость ИИ у детей, связь с данной патологией показана в нескольких исследованиях и мета-анализах [55, 56]. Проведение процедур афереза липопротеидов или прием препаратов никотиновой кислоты у детей с острым ИИ приводит к положительным клиническим результатам на фоне снижения Лп(а) [57, 58].

Ряд исследований показал значимую ассоциацию между концентрацией Лп(а) >30 мг/дл и тромбоэмболией и церебральным тромбозом в детском и подростковом возрасте [59, 60], особенно, при наличии других тромбогенных факторов риска [61]. По результатам крупного мета-анализа, включившего 35 клинических исследований, гиперлипопротеидемия(а)

в 4,5 раза увеличивала риск первого эпизода тромбоэмболии, хотя и не являлась предиктором повторных эпизодов [62].

Показания для измерения Лп(а). Категории пациентов, которым необходимо определять концентрацию Лп(а), так же как и пороговый уровень, активно обсуждаются экспертами. Согласно рекомендациям, опубликованным Российским кардиологическим обществом, уровень Лп(а) следует определять для скрининга риска развития ССЗ, а также для характеристики дислипидемий при наличии у пациента высокого риска или с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ [63]. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий, выпущенные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейским обществом атеросклероза, рекомендуют проводить измерение Лп(а) у лиц с ранним развитием ССЗ, диагнозом СГХС, семейным анамнезом ранних ССЗ и/или имеющих родственников с гиперлипопротеидемией(а), повторными эпизодами ССО, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию, имеющих 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 5\%$ [64]. Американская липидная ассоциация не включает скрининг Лп(а) в качестве одного из показателей стандартной липидной панели [65], что отчасти связано со сложностью стандартизации методов его определения [13]. В прошлом году по инициативе центра США по контролю и профилактике заболеваний инициирована работа по включению в Международную классификацию болезней двух дополнительных кодов, связанных с повышенным уровнем Лп(а).

По мнению Герхарда Костнера, одного из пионеров изучения Лп(а), накопленные данные эпидемиологических и генетических исследований о роли Лп(а) как наиболее распространенном генетическом факторе риска ранней манифестации ССЗ, позволяют считать необходимым оценивать Лп(а), помимо вышеописанного, у всех обследуемых людей и пациентов промежуточного риска однократно, в процессе скрининга липидных показателей, по крайней мере, в Европейской популяции. В семьях с анамнезом раннего начала ССЗ или гиперлипопротеидемии(а) уровень Лп(а) должен быть определен у всех членов семьи [66].

Пациенты с СГХС часто имеют повышенный уровень Лп(а) [34]. По данным Copenhagen General Population Study включившего обследование 46200 человек, гиперлипопротеидемия(а) присутствовала у каждого четвертого пациента с клинически диагностированной гиперхолестеринемией, при этом средний уровень был выше у пациентов с вероятным диагнозом СГХС, относительно пациентов с маловероятным в соответствии с Датскими критериями [35].

Коррекция гиперлипопротеидемии(а). Становится очевидным, что коррекция уровня Лп(а) необходима для все более широкой категории больных:

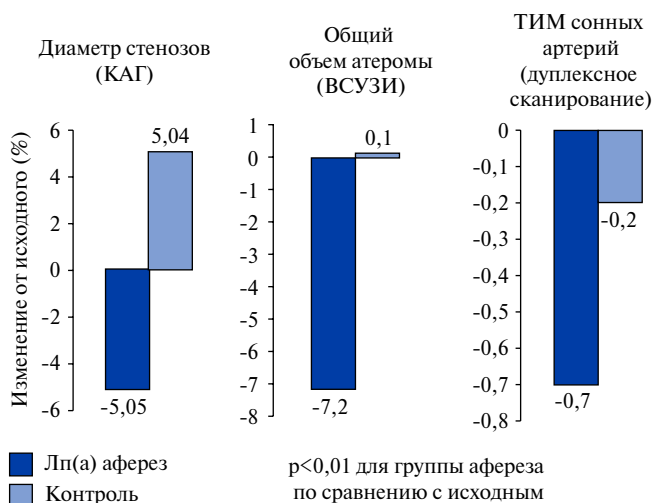


Рис. 4. Результаты исследования LaRCA — регрессия атеросклероза после 18 месяцев специфического Лп(а) афереза.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ТИМ — толщина интима-медиа сонных артерий.

пациентам с гиперлипидемией(а), с наличием ССЗ и высоким риском или повторными эпизодами ССО, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию; больным с СГХС и гиперЛп(а); пациентам с факторами риска или наличием КАС, почечной недостаточностью, и ряду других больных, для которых Лп(а) является основным фактором риска.

Все доступные гиполипидемические препараты, включая статины, практически не влияют на концентрацию Лп(а). На протяжении нескольких десятилетий список фармакологических препаратов, способных воздействовать на Лп(а), ограничивался только никотиновой кислотой, которая из-за частых побочных реакций, невысокой эффективности (снижение Лп(а) на 25–30%) и отсутствия доказательной базы сейчас применяется редко.

Современные гиполипидемические лекарственные препараты, разработанные для коррекции атерогенных липопротеидов, оказались более эффективными, чем статины, однако, их способность снижать

уровень Лп(а) также не превышает 30%, включая препараты, блокирующие синтез апоВ₁₀₀ [67].

Наиболее эффективными в этом отношении оказались терапевтические моноклональные антитела — ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), также вызывающие 30% снижение концентрации Лп(а) [68, 69], однако механизм этого воздействия до сих пор не ясен [70]. На третьей фазе клинического исследования сейчас находятся препараты антисмысловых олигонуклеотидов, блокирующие синтез апо(а) [71, 72].

На сегодняшний день единственным доступным и эффективным способом снижения концентрации Лп(а) являются методы афереза липопротеидов [73], доказавшие свою эффективность для лечения больных с гиперлипидемией(а) [74]. Результаты российского рандомизированного исследования LaARCA (NCT02133807) показали клиническую эффективность специфического Лп(а) афереза для лечения больных ИБС. Впервые в мире была продемонстрирована возможность стабилизации и даже регрессии атеросклеротических поражений в коронарных и сонных артериях (рис. 4), а также снижение маркеров воспаления [75–77].

Заключение

Повышенная концентрация Лп(а) является независимым, генетически детерминированным фактором риска раннего развития атеросклеротических поражений коронарных, сонных и периферических артерий; возникновения повторных стенозов после операции реваскуляризации миокарда; дегенеративного стеноза аортального клапана. Возможные механизмы высокой атеротромбогенности Лп(а) требуют дальнейшего изучения. Определение концентрации Лп(а) должно проводиться в неврологических, кардиохирургических и других клиниках. Уровень Лп(а) должен учитываться при оценке риска развития ССЗ и возникновения ССО.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Berg, K. A new serum type system in man — the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59:369-82.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality *JAMA.* 2009;302:412-23. doi:10.1001/jama.2009.1063.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361 (26):2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
- Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *JACC.* 2012;60 (8):722-29. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.078.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
- Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels. *JACC.* 2016;68:2761-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.033.
- Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, et al., Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1071-75. doi:10.1016/S0022.
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2014;235:477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.
- Nordestgaard BG, Langsted A. How Does Elevated Lipoprotein(a) Cause Aortic Valve Stenosis? *JACC.* 2015;66:1247-9. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.045.
- Yeang C, Cotter B., Tsimikas S. Experimental animal models evaluating the causal role of lipoprotein(a) in atherosclerosis and aortic stenosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:75-85. doi:10.1007/s10557-015-6634-1.
- Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein(a) and lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2013;54 (10):2815-30. doi:10.1194/jlr.M040733.
- Lee SR, Prasad A, Choi YS, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017;135 (3):251-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611.

13. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57:526-37. doi:10.1194/jlr.R061648.
14. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330 (6144):132-9. doi:10.1038/330132a0.
15. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013;273 (1):6-30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
16. Koschinsky ML, Côté GP, Gabel B, et al. Identification of the cysteine residue in apolipoprotein(a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B-100. *J Biol Chem*. 1993;268 (26):19819-25.
17. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein(a): an ever-evolving story. *J Lipid Res*. 2017;58 (9):1756-64. doi:10.1194/jlr.R077693.
18. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25 (3):189-93. doi:10.1097/MOL.0000000000000070.
19. Frischmann ME, Ikwaki K, Trenkwalder E, et al. In vivo stable-isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2012;225:322-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.031.
20. Diffenderfer MR, Lamon-Fava S, Marcovina SM, et al. Distinct metabolism of apolipoproteins(a) and B-100 within plasma lipoprotein(a) Metabolism. *Metabolism*. 2016;65:381-90. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.031.
21. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*. 2019;51 (2):155-64. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.003.
22. von Zychlinski A, Kleffmann T, Williams MJ, et al. Proteomics of Lipoprotein(a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *J Proteomics*. 2011;74:2881-91. doi:10.1016/j.jpro.2011.07.008.
23. Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system. *PLoS One*. 2013;8 (1):e52287. doi:10.1371/journal.pone.0052287.
24. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 2016;134:611-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
25. Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res*. 2015;56 (12):2273-85. doi:10.1194/jlr.M060210.
26. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, et al. Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem*. 2003;278:52841-7. doi:10.1074/jbc.M310425200.
27. Tsimikas S, Tsimionis LD, Tselis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2094-9. doi:10.1161/01.ATV.0000280571.28102.d4.
28. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation*. 2015;132:677-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
29. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
30. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4:78-87. doi:10.1016/j.jchf.2015.08.006.
31. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*. 2017;256:47-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.010.
32. Utkina EA, Afanasieva OI, Afanasieva MI, et al. Subfractions of atherogenic apoB-lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):45-9. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Попова А.Б., Ехов М.В., Покровский С.Н. Подфракции атерогенных apoB-содержащих липопротеидов у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (4):45-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-45-49.
33. Afanasieva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Ter Arkh*. 2016;88 (9):31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., и др. Липопротеид(а) [Лп(а)], аутоантитела к Лп(а) и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. Тер Архив. 2016;88 (9):31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.
34. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *JACC*. 2019;73:1029-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.037.
35. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4: 577-87. doi:10.1016/S2213-8587 (16) 30042-0.
36. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, et al. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1445-51. doi:10.1016/j.jacl.2018.07.014.
37. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *JACC*. 2014;63 (19):1982-9. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
38. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392 (10155):1311-20. doi:10.1016/S0140-6736 (18) 31652-0.
39. Britareva VV, Afanasieva OI, Dobrovolsky AB, et al. Lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with intermittent claudication. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive)*. 2002;74 (12):49-52. (In Russ.) Бритаева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б., и др. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. Терапевтический Архив. 2002;74 (12):49-52.
40. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem*. 2007;53 (7):1298-305. doi:10.1373/clinchem.2007.088013.
41. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Ter Arkh*. 2018;90 (9):31-6. (In Russ.) Тмоян Н.А., Ехов М.В., Афанасьева О.И. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипов апоелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Терапевтический Архив. 2018;90 (9):31-6. doi:10.26442/terarkh201890931-36.
42. Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2016;63 (2):453-8. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.114.
43. Sanchez Muñoz-Torres JF, Rico-Martin S, Alvarez LR, et al. Lipoprotein(a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001.
44. Lascholkolnig A, Kollerits B, Lamina C, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014;103:28-36. doi:10.1093/cvr/cvu107.
45. Kamstrup PR, Hung MY, Witzum JL, et al. Oxidized Phospholipids and Risk of Calcific Aortic Valve Disease: The Copenhagen General Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37 (8):1570-8. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308761.
46. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, et al. Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression With Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; doi:10.1001/jamacardio.2018.3798.
47. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32 (7):1732-41. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248765.
48. Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, et al. Serum lipoprotein(a) levels in patients with first unprovoked venous thromboembolism is not associated with subsequent risk of recurrent VTE. *Thromb Res*. 2010;126:222-6. doi:10.1016/j.thromres.2010.06.007.
49. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43 (6):614-20. doi:10.1055/s-0036-1598002.
50. Wang CW, Su LL, Tao SB, et al. An Increased Serum Level of Lipoprotein(a) Is a Predictor for Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injuries. *World Neurosurg*. 2016;87:607-12. doi:10.1016/j.wneu.2015.10.059.
51. Yin D, Shao P, Liu Y. Elevated lipoprotein(a) levels predict deep vein thrombosis in acute ischemic stroke patients. *Neuroreport*. 2016;27 (1):39-44. doi:10.1097/WNR.0000000000000496.
52. Sticchi E, Giusti B, Cordisco A, et al. Role of lipoprotein(a) and LPA KIV2 repeat polymorphism in bicuspid aortic valve stenosis and calcification: a proof of concept study. 2019, *Intern Emerg Med*. 2019;14:45-50. doi:10.1007/s11739-018-1925-8.
53. Obisesan TO, Aliyu MH, Adediran AS, et al. Correlates of serum lipoprotein(a) in children and adolescents in the United States. The third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES-III). *Lipids Health Dis*. 2004;3:29. doi:10.1186/1476-511X-3-29.
54. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol*. 2015;9 (5 Suppl): S57-66. doi:10.1016/j.jacl.2015.07.006.
55. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, et al. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9 (1):79-87. doi:10.1111/ijis.12136.
56. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein(a), small apolipoprotein(a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013;98 (5):802-7. doi:10.3324/haematol.2012.073833.
57. Moriarty PM, Tennant H, Sehara N, et al. Case report of male child with elevated lipoprotein(a) leading to acute ischemic stroke. *J Clin Apher*. 2017;32 (6):574-8. doi:10.1002/jca.21525.
58. Han JY, Kim HJ, Shin S, et al. Elevated serum lipoprotein(a) as a risk factor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in a child with arterial ischemic stroke: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (49): e9025. doi:10.1097/MD.00000000000009025.
59. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100 (7):743-8.
60. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108 (11):1362-7. doi:10.1161/01.CIR.0000087598.05977.45.

61. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97 (4):858-62.
62. Young G, Albigsetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118 (13):1373-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008.
63. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2017;3 (28):5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3 (28):5-22.
64. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
65. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol*. 2011;5 (5):338-67. doi:10.1016/j.jacl.2011.07.005.
66. Kostner K, Kostner G, Wierzbicki C. Is Lp(a) ready for prime time use in the clinic? A pros-and-cons debate. *Atherosclerosis*. 2018;274:16-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.032.
67. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid lowering drugs. *Russ J Cardiol*. 2018;23 (8):99-109. (In Russ.) Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. 8, 2018, *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (8):99-109. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
68. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57 (6):1086-96. doi:10.1194/jlr.P065334.
69. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over >1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017;119 (1):40-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.010.
70. Villard EF, Thedrez A, Blankenstein J, et al. PCSK9 Modulates the Secretion But Not the Cellular Uptake of Lipoprotein(a) Ex Vivo: An Effect Blunted by Alirocumab. 6, 2016, *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:419-27. doi:10.1016/j.jacbts.2016.06.006.
71. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Lipid metabolism correction by antisense technology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9 (5):532-41. (In Russ.) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9 (5):532-41. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-532-541.
72. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016;57 (3):340-51. doi:10.1194/jlr.R052258.
73. Safarova MS, Afanasieva OI. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2014;2 (15):5-16. (In Russ.) Сафарова М. С., Афанасьева О. И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. 15, 2014, *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;2 (15):5-16.
74. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, et al. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol*. 2019;14 (Suppl 1):33-8. doi:10.1007/s11789-019-00094-4.
75. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Specific Lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:163-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025.
76. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14 (1):93-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015.
77. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Safarova MS. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:166-73. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004.
78. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55 (19):2160-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.080.
79. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57 (11):1953-75. doi:10.1194/jlr.R071233.