

© М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, 2019

УДК 616.1-092:577.112.856

М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИДА (А) В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Ярустовский Михаил Борисович, профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора, заведующий отделением, orcid.org/0000-0002-1849-4745;

Абрамян Марина Владимировна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., orcid.org/0000-0001-6200-7855

Прогресс медицинских технологий позволяет взглянуть на проблему лечения атеросклероза и его осложнений более широко. Развитие атеросклеротического процесса в организме находится под влиянием множества факторов, ведущими среди которых признаны нарушения липидного обмена.

В клинической практике встречаются пациенты с атеросклеротическими поражениями различных сосудистых бассейнов на фоне нормального или незначительно повышенного уровня общего холестерина и его атерогенных фракций, с чем и связан скептицизм некоторых врачей по поводу липидной теории. И становится понятным, что абсолютизация роли липопротеидов как лучших индикаторов риска развития ишемических поражений может привести к ошибочному пониманию патогенеза. Это позволяет предположить наличие других этиологических факторов и причин развития атеросклероза.

Среди липидных факторов определенный вклад в развитие атеросклероза вносит высокий циркулирующий уровень атерогенных холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), однако следует учитывать и место липопротеида (а) (Лп(а)). На сегодняшний день Лп(а) даже рассматривается как самостоятельный этиологический фактор риска тромбоза и атерогенеза, а также как предиктор генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям. Структурная и функциональная схожесть молекулы Лп(а) с ХС ЛПНП и плазминогеном определяют ее роль в патогенезе атеротромбоза. Результаты множества исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии повышенного уровня Лп(а) на сердечно-сосудистую систему, увеличивающего риски развития фатальных осложнений. Своевременное выявление Лп(а) является важным и полезным для ранней профилактики осложнений и при необходимости — определения комплекса лечебных мероприятий.

Ключевые слова: атеросклероз; липопротеид (а); нарушения липидного обмена; дислипидемия; сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. Роль липопротеида (а) в патогенезе заболеваний сердца и сосудов. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (1): 40–51. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-40-51

Для корреспонденции: Абрамян Марина Владимировна, e-mail: mar-abr@rambler.ru

М.В. Yaroustovsky, M.V. Abramyan

SIGNIFICANCE OF LIPOPROTEIN (A) IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Mikhail B. Yaroustovsky, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of Department, orcid.org/0000-0002-1849-4745;

Marina V. Abramyan, Cand. Med. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0001-6200-7855

The progress of medical technology allows you to look at the problem of the treatment of atherosclerosis and its complications more widely. The development of atherosclerosis depends on many factors, leading among which are dyslipidemia.

In clinical practice, there are patients with atherosclerotic lesions of various vessels with normal or slightly elevated lipid levels, which is the reason for skepticism of some doctors about lipid theory. It is clear, that absolutization of the role of lipoproteins, as the best indicators of the risk of ischemic lesions, can lead to an erroneous understanding of the pathogenesis. This suggests the presence of other etiological factors of atherosclerosis.

Among the lipid factors, not only high levels of low density lipoproteins (LDL), but also lipoprotein (a) (Lp(a)) have made a certain contribution to the development of atherosclerosis. Today, Lp(a) is even considered an independent risk factor for thrombogenesis and atherogenesis, and a predictor of cardiovascular and microvascular diseases. The structural and functional identity of Lp(a) with LDL and plasminogen determine its role in the pathogenesis of atherothrombosis. The results of many studies indicate the adverse effects of hyperlipoproteidemia on the cardiovascular system. The definition of Lp(a) is important and useful for the early prevention of complications and, if necessary, the choice of treatment.

Keywords: atherosclerosis; lipoprotein (a); lipid disorders; dyslipidemia; cardiovascular diseases.

For citation: Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V. Significance of lipoprotein (a) in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (1): 40–51 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-40-51

For correspondence: Marina V. Abramyan, e-mail: mar-abr@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received January 10, 2019

Accepted January 15, 2019

Развитие медицинских технологий позволяет взглянуть на проблему лечения атеросклероза и его последствий более глубоко и широко. Атеросклероз является одним из основных этиопатогенетических факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. А на развитие самого атеросклеротического процесса оказывают влияние ряд нарушений различных обменных процессов в организме (липидный, углеводный, электролитный), состояние сосудистой стенки, свертывающей системы, наличие воспалительного фона и т. д.

Одной из основных патогенетических причин развития атеросклероза является нарушение липидного обмена. Вовремя начатая коррекция нарушений липидного обмена замедляет прогрессирование, а иногда способствует регрессу ангиосклероза. Известно, что на самом деле лечение осложнений атеросклероза обходится в несколько раз дороже стоимости их первичной и вторичной профилактики [1].

В клинической практике встречаются пациенты с выраженными проявлениями мультифокального атеросклероза на фоне нормальных или незначительно повышенных уровней общего холестерина и его атерогенных фракций, с чем и связан скептицизм некоторых врачей по поводу липидной теории. И именно в таких клинических

ситуациях становится понятным, что абсолютизация роли липопротеидов как лучших индикаторов риска развития ишемических поражений может привести к ошибочному пониманию всего патогенетического ряда [2]. Различные эпидемиологические, генетические исследования, наблюдения в эксперименте дают основания и убедительные доказательства того, что за гиперхолестеринемией, часто отождествляющейся с повышенным уровнем циркулирующих атерогенных фракций липидов – холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), закреплена основная этиологическая роль в патогенезе атеросклероза. Поэтому и ХС ЛПНП считается основной мишенью в профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Однако даже при достижении рекомендуемых целевых уровней ХС ЛПНП у определенной когорты пациентов наблюдалось ухудшение клинического течения атеросклероза и развитие острых сердечно-сосудистых событий как проявление его осложнений. Это может служить основанием для предположений о других нарушениях липидного обмена, также ответственных за развитие атеросклероза [3–6], и, помимо липидных, о широком спектре различных этиологических факторов и причин развития атеросклероза или в некотором смысле их недооценка [7, 8].

Начало атерогенного процесса, ведущего к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, может быть заложено уже в детстве и прогрессировать на протяжении всей жизни. В связи с этим немаловажное значение имеют анализ и оценка факторов риска, возможности управления патологическим процессом.

Спектр факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний достаточно широк, и одним из них является высокая концентрация циркулирующих липопротеидов (а) (Лп(а)) и ХС ЛПНП, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертония, диабет, ожирение, метаболический синдром, курение и другие [2, 4].

На сегодняшний день особое внимание уделяется определению места Лп(а) и его роли в качестве атерогенной субстанции. Эта субстанция заслуживает особого внимания, поскольку увеличивает воздействие других факторов риска, таких как уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, на развитие атеросклеротического процесса, ограничивает эффективность статинов, возможно, выступает в роли самостоятельного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 9, 10].

Молекула Лп(а) впервые была открыта в 1960 г. К. Berg [11]. Полностью патофизиологическая роль Лп(а) не изучена, некоторые рассматривают ее как независимый фактор риска сердечно-сосудистых поражений и предиктор неблагоприятного течения атеросклеротического процесса, то есть генетически опосредованных ишемических событий [12–14]. Ряд авторов выражает сомнения относительно роли этой молекулы как фактора риска. Данный факт может быть объяснен разнообразием форм и разными размерами этой молекулы, а также катаболизмом [15].

Структурно молекула Лп(а) аналогична ХС ЛПНП, содержит и высокоатерогенный апопротеид В-100 (апоВ-100), и дополнительный уникальный белок – апопротеид (а) (апо(а)), ковалентно связанный с апоВ-100

одним дисульфидным мостиком [8]. Именно присутствие апо(а) увеличивает плотность молекулы Лп(а), несет ответственность за уменьшение сродства к ЛПНП-рецепторам на поверхности клетки и наделяет молекулу Лп(а) некоторыми уникальными функциональными и метаболическими особенностями [10]. Апо(а) – это гликопротеиновая субстанция, представленная последовательностью аминокислотных петель (крингл, англ. kringle).

Синтез Лп(а) происходит исключительно в печени путем объединения ХС ЛПНП и апо(а) ковалентной дисульфидной связью, а его *катаболизм*, в отличие от других липопротеинов, происходит в основном в почках [3, 16–18]. Считается, что небольшой вклад в выведение циркулирующего Лп(а) вносят ЛПНП-рецепторы и сама сосудистая стенка, и размер молекулы Лп(а) также не является определяющим в его клиренсе [19]. К.М. Kostner et al. описывают частичную деградацию молекулы Лп(а) в печени, мышцах, селезенке [14].

Ген, кодирующий апо(а), является основным определяющим фактором плазменного уровня Лп(а) [15]. 95% апо(а) связано с Лп(а), а 5% – в свободной форме, в циркуляции. Апо(а) является представителем семейства крингл-содержащих белков, таких как плазминоген, тканевой активатор плазминогена, протромбин, фактор XII и фактор стимуляции макрофагов. Функционально и структурно апо(а) также имеет схожесть с плазминогеном человека за счет последовательностей крингл-доменов, что объясняется гомологией генов, кодирующих синтез апо(а) и плазминогена (возможно, ген Лп(а) эволюционировал из гена плазминогена). Отличием является отсутствие I–III крингл-доменов, наличие одного V крингл-домена и несколько подтипов IV крингл-доменов. У разных индивидов в гене, кодирующем апо(а), может быть разное (12–51) количество фрагментов подтипов IV крингл-доменов, что ответственно за наличие изоформ [10, 18]. В результате большой полиморфизм объяс-

няет широкий разброс молекулярной массы Лп(а) и может составлять от 280 до 800 кДа. Известны 34 изоформы.

Итак, именно различием вариаций состава крингл-доменов определяется гетерогенность изоформ апо(а), в частности размерный полиморфизм Лп(а) [4]. Известна обратная связь между количеством повторов крингл-доменов, то есть между длиной цепочки апо(а) и плазменным уровнем Лп(а). Циркулирующий уровень Лп(а) определяется генетическим кодированием и скоростью биосинтеза апо(а), и существует обратная пропорциональная зависимость от размера этой молекулы. Чем меньше размер апо(а) (то есть IV крингл-доменов в апопротеиновой составной), тем выше уровень Лп(а) в крови, и наоборот, чем длиннее молекула апо(а), тем меньше концентрация Лп(а). Фактически размер апо(а) определяет концентрацию Лп(а) в плазме. В целом уровень синтеза апо(а) определяется тем, как быстро секретируются его изоформы. Меньшие изоформы апо(а) секретируются быстрее, поэтому уровень Лп(а) обратно пропорционален размеру апо(а) [17, 18]. С другой стороны, низкомолекулярный апо(а) ассоциируется не только с более высокой концентрацией Лп(а) в крови, но и с более длительным временем циркуляции апо(а) в плазме по сравнению с лицами, у которых наблюдается высокомолекулярный фенотип, что свидетельствует о потенциально большей атерогенности малых изоформ апо(а). Этот факт был клинически подтвержден в метаанализе 40 исследований (на примере 58 000 участников), где было показано что изоформы с низкомолекулярным фенотипом апо(а) в отличие от высокомолекулярных сопряжены с вдвое большим риском развития сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) [20].

Повышенный Лп(а) (в атерогенном диапазоне) встречается приблизительно у 25% населения [20]. По уровню Лп(а) и связанными с ним рисками описаны значительные различия между этническими группа-

ми [21, 22]. В исследовании, проведенном Е.А. Enas et al., было продемонстрировано, что у афроамериканцев и азиатских индейцев наблюдается высокий средний уровень Лп(а), тогда как у представителей европеоидной расы, латиноамериканцев и американских индейцев значительно более низкие показатели циркулирующего Лп(а) [23]. Причем у представителей негроидной расы, в отличие от представителей европеоидной расы, и у азиатских индейцев, несмотря на высокий уровень Лп(а), развитие атеросклероза встречается реже. Это обусловлено их специфическим липидным профилем, характеризующимся низкими уровнями ХС ЛПНП и триглицеридов и более высокими уровнями ХС ЛПВП. Неблагоприятные эффекты Лп(а) у азиатских индейцев значительно увеличиваются из-за высокой распространенности диабета, низкого уровня ХС ЛПВП, высокого уровня триглицеридов и гипергомоцистемии [24]. В проведенном в России исследовании (единственном на сегодняшний день) были определены средние уровни Лп(а), которые составили 16 мг/дл и в мужской, и в женской популяциях [25].

В отличие от других липидных факторов риск, связанный с гиперлипопротеидемией (а), не зависит ни от пола, ни от возраста, ни от диеты, ни от условий жизни. Однако факторы, способные повышать его, все же существуют. Начиная с раннего детства концентрация Лп(а) растет, достигая плато к зрелому возрасту и далее остается практически неизменной. В некоторых случаях возможны изменения у женщин в постменопаузальном периоде. Также исключения составляют пациенты с патологией почек (хроническая болезнь почек (ХБП), нефротический синдром, диабетическая нефропатия, терминальная стадия ХБП — программный гемодиализ), у которых из-за сниженного катаболизма его частиц, концентрация Лп(а) может возрастать в 5 раз. Это повышает риск сосудистых заболеваний. У пациентов, находящихся на гемодиализе, высокий уровень Лп(а) обусловлен

снижением его катаболизма в почках, но не увеличением синтеза в печени. У больных с нефропатиями повышенный уровень Лп(а), особенно его окисленные формы, стимулирует образование свободных радикалов кислорода, усугубляя тем самым прогрессирование ХБП, формируя некий порочный круг [26].

Таким образом, подытоживая раздел о факторах риска развития гиперлипопроотеидемии (а), можно представить их в виде двух групп: 1) предрасполагающие: генетические (наследственная липопроотеидемия (а)); 2) способствующие: нарушение катаболизма Лп(а) (состояния, связанные с нарушением функции почек – нефротический синдром, диабетическая нефропатия, гемодиализ); постменопауза у женщин, нарушение функции щитовидной железы.

Нормальная физиологическая роль Лп(а) до сих пор до конца не выяснена. Предполагается, что они участвуют в метаболизме ХС и триглицеридов или принимают какое-то участие в процессах коагуляции. Апо(а) может принимать участие в доставке молекулы холестерина для синтеза мембран клеток.

В настоящее время роль и место Лп(а) рассматривается пока только с *патофизиологической* точки зрения. Многочисленные исследования показали, что Лп(а) является независимым фактором риска атерогенеза и тромбогенеза [3, 7–9, 20, 27].

Постулат о вкладе гиперлипопроотеидемии (а) в развитие сердечно-сосудистых заболеваний обсуждался еще в конце прошлого столетия. Считается, что апо(а) может ингибировать плазминоген за счет функционального и структурного сходства. Апо(а) конкурирует с плазминогеном за места связывания как на фибрине, так и на эндотелиальных клетках, вытесняя его из мест связывания (плазминоген в активной форме расщепляет фибрин). Таким образом, апо(а) как гомолог фибринолитического профермента плазминогена мешает его нормальной работе и тормозит процесс фибринолиза с усилением стабилизации сгуст-

ка. Было также показано, что Лп(а) через фрагмент апо(а) стимулирует синтез эндотелиальными клетками активатора ингибитора плазминогена (РАІ-1) и тканевого активатора плазминогена (это снижает фибринолиз и лизис тромба), благоприятствует тромбозу посредством связывания и инактивации тканевого фактора [19, 27], то есть налицо протромботическое и антифибринолитическое действие Лп(а). Тромбы, интегрированные в стенки артерий, в дальнейшем становятся компонентами бляшек.

С другой стороны, структурной схожестью с ХС ЛПНП (холестерин-триглицеридное ядро, фосфолипидная оболочка, апоВ-100) объясняется функциональная идентичность Лп(а). Как в составе молекулы Лп(а), так и изолированно, апо(а) вносит свой вклад в увеличение проницаемости сосудистой стенки, экспрессии молекул адгезии на эндотелии, способствует пролиферации его гладкомышечных клеток [8]. Лп(а) обладает проатерогенным эффектом, поскольку, принимая окисленные фосфолипиды из ХС ЛПНП, приводит к проникновению и отложению липидов в интиму артерий. Они способны проникать в сосудистую стенку либо непосредственно, либо, взаимодействуя с ЛПНП-рецепторным аппаратом, аналогично ХС ЛПНП, повышают адгезию моноцитов. Проникновение в сосудистую стенку и трансформация моноцитов, поглотивших липопротеины, в макрофагальные пенистые клетки лежит в основе патогенеза и формирования атеросклеротической бляшки. Также Лп(а) способствуют окислению самих ХС ЛПНП, облегчают их захват пенистыми клетками и замедляют деградиацию. Лп(а) провоцирует ускорение атерогенеза в результате накопления и откладывания в сосудистой стенке (аналогично ХС ЛПНП), вызывая ряд негативных эффектов и тем самым способствуя множественным окислительным и воспалительным эффектам [28, 29].

В свете вышесказанного следует отметить, что синтез апо(а) не зависит ни от синтеза апоВ, ни от синтеза плазминогена.

И Лп(а) не является продуктом распада другого липопротеина. Это *самостоятельная единица*. Повышенные циркулирующие концентрации Лп(а) связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности ишемических поражений (стенозы, окклюзии артерий).

В клинической практике эта форма дислипидемии встречается либо как отдельное самостоятельное нарушение, либо в сочетании с другими дислипидемиями, усугубляя риски развития сердечно-сосудистых событий. Еще в 1994 г. на основании 5-летней проспективной оценки (Gettlingen Risk Incidence and Prevalence Study – GRIPS) в большой когорте (6002 мужчины 40 лет – 59,9 года) и на основании анализа мультивариантной регрессионной логистической модели подтверждена роль Лп(а) (стоит на пятом месте) в качестве важного фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС) наравне с ХС ЛПНП, семейным анамнезом по инфаркту миокарда, уровнем плазменного фибриногена и обратно пропорционально уровню ХС ЛПВП [12]. В дальнейшем этот факт был подтвержден в большом эпидемиологическом исследовании, обобщившем данные 36 проспективных исследований, с января 1970 по март 2009 г. на большой популяции пациентов (126 634 человека), у которых относительный риск развития нефатальных ишемических повреждений миокарда увеличивался в 3,5 раза после исключения влияния таких факторов, как артериальное давление, курение, ожирение, диабет, уровень холестерина и воспалительных маркеров (фибриноген, С-реактивный белок) [30]. Фактически уровень Лп(а) выше 50 мг/дл рассматривался в качестве независимого фактора риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [20, 31].

Аналогичные результаты были получены в метаанализе 31 проспективного исследования (9870 случаев ИБС), где было показано увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,5 раза на фоне гиперлипидемии (а) [32]. Дру-

гая группа авторов также считает, что повышенные уровни Лп(а) достоверно коррелируют с риском развития ИБС, независимо от высоких уровней ХС ЛПНП и других сердечно-сосудистых факторов риска [4, 7, 10, 15, 16]. Но на основании данных метаанализа 11 исследований ($n=18\ 978$) было показано: высокая липопротеидемия (а) больше проявляет атеросклеротический риск в присутствии высокой ХС ЛПНП-емии и незначимо – при низком уровне ХС ЛПНП [33]. А. Cai et al., обобщив результаты исследования более чем у 800 пациентов после процедуры ангиопластики со стентированием, установили двукратное возрастание неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как: стенозы коронарных артерий, рестенозы стентов, тромбозы, острый инфаркт миокарда, инсульты – в группе пациентов с Лп(а) выше 30 мг/дл и ХС ЛПНП больше 1,8 ммоль/л, в отличие от группы с низким ХС ЛПНП [34].

Анализ результатов исследования PHS (Physicians' Health Study) показал, что при высокой липопротеидемии (а) (выше 60 мг/дл) почти в 4 раза возрастал риск стенокардии в мужской популяции [35]. А в исследовании WHS (Women's Health Study), проводимом на протяжении 10 лет в женской когорте ($n=27\ 000$) был показан двукратный рост частоты сердечно-сосудистых осложнений при умеренно повышенных показателях Лп(а) (44 мг/дл) [36].

Результаты множества исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии повышенных уровней Лп(а) на систему кровообращения, в частности повышены риски развития сердечно-сосудистых событий, если начало и прогрессирование болезни не объясняется влиянием классических факторов риска [9, 37–39]. Сегодня Лп(а) рассматривается как самостоятельный этиологический фактор риска тромбогенеза и атерогенеза, а также как предиктор генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям [4, 10, 26, 27, 40–42]. Этой когорте пациентов присущи некоторые особенности:

гиперлипопротеидемия (а), семейный анамнез по сердечно-сосудистыми заболеваниями, развитие острых сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте (до 50 лет), перенесенные процедуры реваскуляризации различных сосудистых бассейнов, гипертония, частое обнаружение высоких уровней Лп(а) у курильщиков [2].

Немаловажно, что наряду с риском развития сердечно-сосудистых катастроф имеется риск ухудшения результатов реваскуляризации того или иного пораженного сосудистого бассейна из-за возникновения тромбоза артериальных или венозных анастомозов после хирургической реваскуляризации, высокой частоты рестенозов после транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования [39, 40]. Следовательно, Лп(а) может быть рассмотрен как маркер и прогностический фактор риска развития рестенозов после стентирования, дисфункции шунтов, быстрого атеросклеротического поражения коронарных сосудов трансплантата [34, 42].

Некоторые авторы также указывают высокую липопротеидемию (а) в качестве фактора развития как атеросклеротических, так и кальцинирующих поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе затрагивающих клапанный аппарат сердца, аорты, особенно абдоминальный отдел [4, 8, 43].

Своевременное определение Лп(а) является важным и полезным для ранней профилактики и оценки риска развития, в первую очередь острых сердечно-сосудистых событий. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по атеросклерозу (2010 г.) и Европейского общества кардиологов (2016 г.) по лечению дислипидемий необходимо определение уровня Лп(а) у пациентов группы среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: семейная гиперхолестеринемия, поражение какого-либо сосудистого бассейна, особенно в молодом возрасте, семейный анамнез по атеросклерозу, рецидив сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лече-

ния статинами, гиперлипопротеидемия (а) у родственников первой линии родства, у лиц с риском 3% и более по шкале SCORE и 10% и более по Фрамингемской шкале [29, 44, 45].

Итак, циркулирующие уровни Лп(а) генетически детерминированы (наследуются), в значительной степени определяются вариациями в локусе гена апо(а), включая число повторов IV крингл-доменов (обуславливающие полиморфизм), сильно различаются среди этнических групп. Уровни плазмы Лп(а) варьируют в широком диапазоне (почти в 1000 раз) между отдельными лицами и проявляют выраженное положительное перекошенное распределение в пределах одной популяции [20]. R. Jayasinghe et al. предложили определение риска по уровню Лп(а) в крови и распределили по группам: желаемый уровень – до 14 мг/дл, пограничный риск – 14–30 мг/дл, высокий риск – 31–50 мг/дл, группа с очень высоким риском – более 50 мг/дл [46].

По рекомендациям Европейского консенсуса (2010 г.) в группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний уровень Лп(а) должен быть меньше 30 мг/дл, у лиц с умеренным риском 50 мг/дл и менее. При обнаружении гиперлипопротеидемии (а) следует начать активные мероприятия по первичной и вторичной профилактике с целью нивелировать действие сопутствующих специфических и неспецифических факторов риска для обеспечения более полноценного контроля течения заболевания. Считается, что уровень Лп(а) выше 60 мг/дл как самостоятельно, так и параллельно с умеренно повышенным или высоким уровнем ХС ЛПНП, особенно у пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и при прогрессировании атеросклероза, является показанием для начала экстракорпоральной терапии [1, 20, 32, 39, 47–50]. По мнению некоторых отечественных исследователей, у пациентов группы высокого риска с хронической ИБС показанием для начала экстракорпо-

ральной терапии необходимо рассматривать уровень Лп(а) больше 50 мг/дл [2, 50].

К сожалению, на сегодняшний день еще существует недостаточная осведомленность о роли ЛП(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно острых коронарных событий. Все вышеописанное диктует актуальность своевременной диагностики и необходимость коррекции и нормализации уровня Лп(а) в крови. Скрининг для повышенного Лп(а) позволит ввести стандартные профилактические меры и определение комплекса терапевтических мероприятий.

Данное сообщение было посвящено патогенетической роли Лп(а) в процессе атеротромбогенеза. В дальнейшей публикации мы планируем осветить возможности коррекции гиперлипопротеидемии (а).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Ежов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»). *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10 (1): 83–8. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).83-88
2. Сафарова М.С., Ежов М.В. Эволюция взглядов на липопротеид(а): от биомаркера до терапевтической мишени. *Кардиология.* 2015; 55 (4): 71–82.
3. Li S., Wu N.Q., Zhu C.G., Zhang Y., Guo Y.L., Gao Y. et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2017; 260: 67–74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.021
4. Nordestgaard V.G., 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
5. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Y.G., Adamova I.Y. et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein (a) atherogenicity. *Atherosclerosis. Suppl.* 2017; 30: 166–73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004
6. Verbeek R., Sandhu M.S., Hovingh G.K., Sjouke B., Wareham N.J., Zwinderman A. H. et al. Lipoprotein(a) improves cardiovascular risk prediction based on established risk algorithms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (11): 1513–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.017
7. Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривонос Д.С., Буч А.В., Сидоркевич С.В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. *Артериальная гипертензия.* 2016; 22 (3): 232–43. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243
8. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (8): 1339–59. DOI: 10.1194/jlr.R067314
9. Пизов Н.А., Пизова Н.В. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8 (1): 90–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-90-5
10. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (6): 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
11. Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 1963; 59: 369–82.
12. Cremer P., Nagel D., Labrot B., Mann H., Muehle R., Elster H. et al. Lipoprotein Lp(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the Prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24 (7): 444–53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb02373.x
13. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.034
14. Kostner K.M., Marz W., Kostner G.M. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 3268–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd053
15. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin. Chem.* 2003; 49 (11): 1785–96. DOI: 10.1373/clinchem.2003.023689
16. Lamon-Fava S., Diffenderfer M.R., Marcovina S.M. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25: 189–93. DOI: 10.1097/mol.0000000000000070
17. Вельков В.В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики. *Клинико-лабораторный консилуим.* 2012; 4 (44): 37–48.
18. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J. Intern. Med.* 2013; 273: 6–30. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
19. Yeang C., Gordts P.L., Tsimikas S. Novel lipoprotein (a) catabolism pathway via apolipoprotein(a) recycling: adding the plasminogen receptor PlgR (KT) to the list. *Circ. Res.* 2017; 120 (7): 1050–2. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310700

20. Erqou S., Thompson A., Di Angelantonio E., Saleheen D., Kaptoge S., Marcovina S., Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2160–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080
21. Rubin J., Kim H.J., Pearson T.A., Holleran S., Berglund L., Ramakrishnan R. The apolipoprotein(a) gene: linkage disequilibrium at three loci differs in African Americans and Caucasians. *Atheroscler.* 2008; 201: 138–47. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.002
22. Virani S.S., Brautbar A., Davis B.C., Nambi V., Hoogeveen R.C., Sharrett A.R. et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2012; 125: 241–9. DOI: 10.1161/circulationaha.111.045120
23. Enas E.A., Senthilkumar A., Chacko V., Puthumana N. Dyslipidemia among Indo-Asians: strategies for identification and management. *Brit. J. Diabetes. Vasc. Dis.* 2005; 5: 81–90. DOI: 10.1177/14746514050050020601
24. Anand S.S., Yusuf S., Vuksan V., Devanesen S., Teo K.K., Montague P.A. et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet.* 2000; 356 (9226): 279–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02502-2
25. Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanasieva O.I., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Adamova I.Y. 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
26. Frischmann M.E., Kronenberg F., Trenkwalder E., Schaefer J.R., Schweer H., Dieplinger B. et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney. Int.* 2007; 71: 1036–43. DOI: 10.1038/sj.ki.5002131
27. Dentali F., Gessi V., Marcucci R., Gianni M., Grandi A.M., Franchini M. 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
28. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология.* 2013; 1: 14–22.
29. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Boren J., Andreotti F., Watts G.F. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 2844–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386
30. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L., Di Angelantonio E., Thompson A. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412–23. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
31. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Kaptoge S., Caslake M. et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012; 307: 2499–506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
32. Bennet A., Di Angelantonio E., Erqou S., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Woodward M. et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large scale prospective data. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 598–608. DOI: 10.1001/archinte.168.6.598
33. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Tsimikas S., Sloan S., Ren A.F., Hoffman E.B. et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 520–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.042
34. Cai A., Li L., Zhang Y., Mo Y., Mai W., Zhou Y. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Disease. Markers.* 2013; 35 (5): 551–9. DOI: 10.1155/2013/563717
35. Rifai N., Ma J., Sacks F.M., Ridker P.M., Hernandez W.J., Stampfer M.J., Marcovina S.M. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the physicians' health study. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1364–71. DOI: 10.1373/clinchem.2003.030031
36. Danik J.S., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA.* 2006; 296: 1363–70. DOI: 10.1001/jama.296.11.1363
37. Хоцянн Ч.В., Голухова Е.З. Эрективная дисфункция как ранний предиктор ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (1): 37–53.
38. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R. et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 151–67. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.11.032
39. Moriarty P.M., Minchew H.M., Oktona D.C. Treating lipoprotein(a)-hyperproteinemia and progressive cardiovascular disease with lipid-apheresis in North America. *JACC.* 2018; 71 (11): 1784. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32325-8
40. Cioni G., Marcucci R., Abbate R., D'Alessandri G. Recurrent cardiac events driven by prothrombotic burden in a patient undergoing lipoprotein apheresis for high Lp(a) levels. *Ann. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2017; 1: 001–5. DOI: 10.29328/journal.hcem.1001001
41. Schmitz G., Orso E. Lipoprotein(a) hyperlipidemia as cardiovascular risk factor: pathophysiological

- aspects. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015 (Suppl.) 10: 21–5. DOI: 10.1007/s11789-015-0074-0
42. Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Il'ina L.N., Safarova M.S., Pokrovsky S.N. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 187–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.011
43. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 1814. DOI: 10.1093/eurheartj/eh308.1814
44. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart. J.* 2011; 32: 1769–818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158
45. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2016; 23 (11): NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
46. Jayasinghe R., Craig I.H., Mohan R.K.A. Lipoprotein (a) in clinical practice. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (4): 447–50.
47. Абрамян М.В. Возможности липафереза в комплексном лечении атеросклероза. *Креативная кардиология.* 2007; 1–2: 208–19.
48. Thompson G.R., HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 198 (2): 247–55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009
49. Schettler V.J., Neumann C.L., Peter C., Zimmermann Th., Julius U., Roeseler E., Heigl F. et al. The German Apheresis Working Group. Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015; 10: 14–20. DOI: 10.1007/s11789-015-0073-1
50. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Ezhov M.V. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016; 27 (4): 351–8. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000319
- tary atherogenic lipid disorders in the regions of Russia (joint project of the National society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership “The National council of experts on rare diseases”). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2017; 10 (1): 83–8 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).83-88
2. Safarova M.S., Ezhov M.V. The evolution of views on lipoprotein(a): from biomarker to the therapeutic target. *Kardiologiya.* 2015; 55 (4): 71–82 (in Russ.).
3. Li S., Wu N.Q., Zhu C.G., Zhang Y., Guo Y.L., Gao Y. et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2017; 260: 67–74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.021
4. Nordestgaard B.G., 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
5. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Y.G., Adamova I.Y. et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein (a) atherogenicity. *Atherosclerosis. Suppl.* 2017; 30: 166–73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004
6. Verbeek R., Sandhu M.S., Hovingh G.K., Sjouke B., Wareham N.J., Zwinderman A. H. et al. Lipoprotein(a) improves cardiovascular risk prediction based on established risk algorithms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (11): 1513–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.017
7. Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivososov D.S., Buch A.V., Sidorkevich S.V. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2016; 22 (3): 232–43 (in Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243
8. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (8): 1339–59. DOI: 10.1194/jlr.R067314
9. Pizov N.A., Pizova N.V. Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2016; 8 (1): 90–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-90-95 (in Russ.).
10. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (6): 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
11. Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 1963; 59: 369–82.
12. Cremer P., Nagel D., Labrot B., Mann H., Muehe R., Elster H. et al. Lipoprotein Lp(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the Prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24 (7): 444–53. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb02373.x

References

1. Sokolov A.A., Aleksandrova O.Yu., Kashtalov V.V., Barbarash O.L., Ezhov M.V. Guidelines on the medical care organization to the patients with heredi-

13. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.034
14. Kostner K.M., Marz W., Kostner G.M. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 3268–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs053
15. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin. Chem.* 2003; 49 (11): 1785–96. DOI: 10.1373/clinchem.2003.023689
16. Lamon-Fava S., Diffenderfer M.R., Marcovina S.M. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25: 189–93. DOI: 10.1097/mol.0000000000000070
17. Velkov V.V. Lipoprotein (a): new perspectives for laboratory diagnosis. *Clinical and laboratory consultation.* 2012; 4 (44): 37–48 (in Russ.).
18. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J. Intern. Med.* 2013; 273: 6–30. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
19. Yeang C., Gordts P.L., Tsimikas S. Novel lipoprotein (a) catabolism pathway via apolipoprotein(a) recycling: adding the plasminogen receptor PlgR (KT) to the list. *Circ. Res.* 2017; 120 (7): 1050–2. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310700
20. Erqou S., Thompson A., Di Angelantonio E., Saleheen D., Kaptoge S., Marcovina S., Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2160–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080
21. Rubin J., Kim H.J., Pearson T.A., Holleran S., Berglund L., Ramakrishnan R. The apolipoprotein(a) gene: linkage disequilibria at three loci differs in African Americans and Caucasians. *Atheroscler.* 2008; 201: 138–47. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.002
22. Virani S.S., Brautbar A., Davis B.C., Nambi V., Hoogeveen R.C., Sharrett A.R. et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2012; 125: 241–9. DOI: 10.1161/circulationaha.111.045120
23. Enas E.A., Senthilkumar A., Chacko V., Puthumana N. Dyslipidemia among Indo-Asians: strategies for identification and management. *Brit. J. Diabetes. Vasc. Dis.* 2005; 5: 81–90. DOI: 10.1177/14746514050050020601
24. Anand S.S., Yusuf S., Vuksan V., Devanese S., Teo K.K., Montague P.A. et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet.* 2000; 356 (9226): 279–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02502-2
25. Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanasieva O.I., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Adamova I.Y. 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
26. Frischmann M.E., Kronenberg F., Trenkwalder E., Schaefer J.R., Schweer H., Dieplinger B. et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney. Int.* 2007; 71: 1036–43. DOI: 10.1038/sj.ki.5002131
27. Dentali F., Gessi V., Marcucci R., Gianni M., Grandi A.M., Franchini M. 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
28. Bulaeva N.I., Goluhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Creative Cardiology.* 2013; 1: 14–22 (in Russ.).
29. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Boren J., Andreotti F., Watts G.F. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 2844–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386
30. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L., Di Angelantonio E., Thompson A. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412–23. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
31. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Kaptoge S., Caslake M. et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012; 307: 2499–506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
32. Bennet A., Di Angelantonio E., Erqou S., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Woodward M. et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large scale prospective data. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 598–608. DOI: 10.1001/archinte.168.6.598
33. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Tsimikas S., Sloan S., Ren A.F., Hoffman E.B. et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 520–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.042
34. Cai A., Li L., Zhang Y., Mo Y., Mai W., Zhou Y. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Disease. Markers.* 2013; 35 (5): 551–9. DOI: 10.1155/2013/563717
35. Rifai N., Ma J., Sacks F.M., Ridker P.M., Hernandez W.J., Stampfer M.J., Marcovina S.M. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the physicians' health study. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1364–71. DOI: 10.1373/clinchem.2003.030031
36. Danik J.S., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA.* 2006; 296: 1363–70. DOI: 10.1001/jama.296.11.1363

37. Khotsanyan Ch.V., Golukhova E.Z. Erectile dysfunction as an early predictor of ischemic heart disease. *Creative Cardiology*. 2016; 10 (1): 37–53 (in Russ.).
38. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R. et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 151–67. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.11.032
39. Moriarty P.M., Minchew H.M., Oktona D.C. Treating lipoprotein(a)-hyperproteinemia and progressive cardiovascular disease with lipid-apheresis in North America. *JACC*. 2018; 71 (11): 1784. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32325-8
40. Cioni G., Marcucci R., Abbate R., D'Alessandri G. Recurrent cardiac events driven by prothrombotic burden in a patient undergoing lipoprotein apheresis for high Lp(a) levels. *Ann. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2017; 1: 001–5. DOI: 10.29328/journal.hcem.1001001
41. Schmitz G., Orso E. Lipoprotein(a) hyperlipidemia as cardiovascular risk factor: pathophysiological aspects. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015 (Suppl.) 10: 21–5. DOI: 10.1007/s11789-015-0074-0
42. Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Il'ina L.N., Safarova M.S., Pokrovsky S.N. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 187–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerossup.2017.05.011
43. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 1814. DOI: 10.1093/eurheartj/eh308.1814
44. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart. J.* 2011; 32: 1769–818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158
45. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2016; 23 (11): NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709.
46. Jayasinghe R., Craig I.H., Mohan R.K.A. Lipoprotein (a) in clinical practice. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (4): 447–50.
47. Abramyan M.V. Possibilities of LDL-apheresis in complex treatment of atherosclerosis. *Creative Cardiology*. 2007; 1–2: 208–19 (in Russ.).
48. Thompson G.R., HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 198 (2): 247–55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009
49. Schettler V.J., Neumann C.L., Peter C., Zimmermann Th., Julius U., Roeseler E., Heigl F. et al. The German Apheresis Working Group. Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015; 10: 14–20. DOI: 10.1007/s11789-015-0073-1
50. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Ezhov M.V. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016; 27 (4): 351–8. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000319

Поступила 10.01.2019

Принята к печати 15.01.2019