

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

## РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И СОННЫХ АРТЕРИЙ

Ключевые слова: липопротеид (а), периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, атеросклероз артерий нижних конечностей.

Ссылка для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. Кардиология. 2018;58(6):70–78.

### РЕЗЮМЕ

Липопротеид(а) [Лп(а)] состоит из частицы, подобной липопротеиду низкой плотности (ЛНП), в которой апобелок В100 ковалентно связан с апобелком(а) с помощью одной дисульфидной связи. Лп(а) синтезируется в печени, и его концентрация в плазме крови составляет от 0 до 400 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца. Данные о значении гиперлипопротеидемии (а) в развитии атеросклероза периферических артерий противоречивы. Обзор посвящен Лп(а), его связи с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов, а также современным возможностям коррекции гиперлипопротеидемии(а).

Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## THE ROLE OF LIPOPROTEIN(A) IN THE DEVELOPMENT OF PERIPHERAL AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Keywords: lipoprotein (a); peripheral artery disease; carotid atherosclerosis; atherosclerosis of lower limbs arteries.

For citation: Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V. The Role of Lipoprotein(a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerosis. Kardiologiya. 2018;58(6):70–78.

### SUMMARY

Lipoprotein(a) [Lp(a)] consists of an LDL-like particle in which the apolipoprotein B100 is covalently bound to apolipoprotein(a) by a single disulfide bond. Lp(a) is synthesized in the liver and its plasma concentration varies from 0 to 400 mg/dl. Increased level of Lp(a) is considered to be an independent risk factor of cardiovascular diseases and coronary heart disease. Data about the significance of hyperlipoproteinemia(a) in the development of atherosclerosis of peripheral (lower limbs) and carotid arteries remain controversial. This review is devoted to Lp(a), its relationship with atherosclerosis of different vascular beds, as well as modern possibilities of hyperlipoproteinemia(a) correction.

### Липопротеид(а) и коронарный атеросклероз

Липопротеид(а) [Лп(а)] впервые описан норвежским ученым К. Berg в 1963 г. как новый компонент плазмы крови, вариант липопротеида низкой плотности (ЛНП) [1]. Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, в которой апобелок В100 (апоВ100) ковалентно связан с апобелком(а) [апо(а)] с помощью одной дисульфидной связи (цистеин 4057 на IV крингле 9-го типа апо[а] и цистеин 4326 на апоВ100). Апо(а) является одним из самых полиморфных белков плазмы крови [2]. АпоВ100 является гидрофобной молекулой, основная функция которой – транспорт липидов (холестерин – ХС, холестериновые эфиры, триглицериды и фосфолипиды). АпоВ100 является основным апобелком ЛНП, но также встречается в липопротеидах промежуточной плотности (ЛПП) и в липопротеидах очень низкой плотности

(ЛОНП). При этом апо(а) является гидрофильным гликопротеидом и может непосредственно взаимодействовать с сосудистой и эндотелиальной поверхностями клетки. Апо(а) кодируется геном LPA, имеющим высокую гомологию с геном плазминогена и определяющим высокий полиморфизм апо(а) [3]. Апо(а) состоит из множества копий крингла IV и одной копии V крингла и неактивной протеазы [4]. В отличие от плазминогена, существующего в одной изоформе, апо(а) является полиморфным из-за повторов домена IV крингла 2-го типа от 2 до 40. При повторах IV крингла 2-го типа ≤22 раз принято говорить о низкомолекулярных изоформах апо(а), а >22 раз – о высокомолекулярных изоформах [5]. Низкомолекулярные изоформы апо(а) более атерогенные, чем высокомолекулярные, что, вероятнее всего, связано с большим родством низкомолекулярных изоформ

апо(а) к окисленным фосфолипидам, большей способностью к накоплению в сосудистой стенке, более выраженными тромбогенными свойствами за счет усиления ингибирующего эффекта плазмина [6]. По данным метаанализа 40 исследований (n=58334), у лиц с низкомолекулярными изоформами апо(а) риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта примерно в 2 раза выше, чем у лиц с высокомолекулярными изоформами [7]. Уровень Лп(а) обусловлен геном LPA в локусе 6q26–27, обратно связан с размером изоформы апо(а) и не зависит от диетологических и средовых факторов, но имеет выраженные этнические различия: у афроамериканцев выше, чем у других этнических групп [8, 9].

В состав Лп(а) также могут входить окисленные фосфолипиды, сайт для ковалентного связывания которых находится на IV крингле 10-го типа молекулы апо(а) [2]. Возможно, именно окисленные фосфолипиды, обладающие провоспалительными свойствами, обуславливают высокую атерогенность Лп(а).

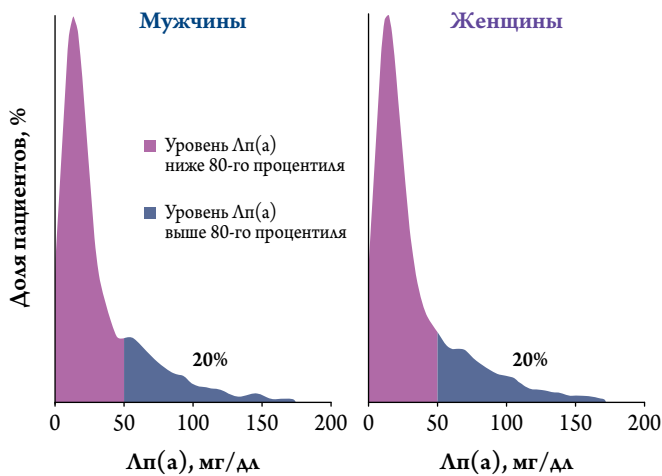
В настоящее время механизм патогенности Лп(а) до конца не изучен, однако обнаружение Лп(а) в месте повреждения стенки сосуда указывает на атерогенные и тромбогенные свойства. Лп(а) усиливает агрегацию тромбоцитов, обладает свойством связываться и ингибировать путь тканевого фактора, уменьшать его антитромботические эффекты. Лп(а) также уменьшает антикоагулянтную функцию эндотелия и приводит к дисфункции эндотелия [10], препятствует фибринолизу [11]. По данным кинетических исследований, наличие апо(а) замедляет формирование комплекса тканевый активатор плазминогена – плазминоген – фибрин с последующим образованием плазмина, что приводит к ингибированию активации плазминогена [12]. Лп(а) увеличивает моноцитарную хемотаксическую активность эндотелия сосудов [13], секрецию провоспалительного интерлейкина-6 в моноцитах и молекул сосудистой адгезии 1-го типа и E-селектина [14], ингибирует активацию трансформирующего  $\beta$ -фактора роста, обладающего способностью подавлять воспалительный ответ [15], тем самым способствуя развитию воспаления. Кроме того, входящие в состав Лп(а) окисленные фосфолипиды могут способствовать поражению эндотелиальных клеток, развитию воспаления и образованию пенных клеток [16]. Апо(а) опосредует провоспалительные эффекты, обусловленные регуляцией воспалительных генов и цитокинов (интерлейкин-8) [17], и перенос моноцитарного хемотаксического белка-1 [18], который может повысить поглощение Лп(а) сосудистой стенкой. Апо(а) содержит также как минимум один лизинсвязывающий сайт, который позволяет апо(а) плотно прикрепляться к открытой поверхности эндотелия в субинтимальных пространствах и створках аортального клапана, приводя к посте-

пенному отложению и способствуя развитию аортально-го стеноза [19].

Таким образом, высокая концентрация Лп(а) является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом его атерогенность обусловлена как наличием ЛНП-подобной частицы, так и свойствами самого апо(а), в связи с чем, если Лп(а) в организме человека содержится в высоких концентрациях, его можно считать более мощным ФР развития ССЗ, чем ЛНП. Однако у большинства пациентов уровень ЛНП в плазме крови значительно превышает концентрацию Лп(а), продолжая оставаться мощным ФР из-за большей распространенности высокого уровня ЛНП. Сочетанное повышение уровней ЛНП и Лп(а) увеличивает суммарный риск развития ССЗ, что продемонстрировано у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Исследование SAFEHART [20] включило 2917 пациентов, из них 1960 (921 мужчина, средний возраст  $44,4 \pm 15,6$  года) с СГХС и 957 (443 мужчины, средний возраст  $40,6 \pm 15,9$  года) родственников без СГХС. Пациенты с СГХС имели значительно более высокий уровень общего ХС, ХС ЛНП, Лп(а) и значительно более низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности – ЛВП ( $p < 0,001$ ). Кроме того, число пациентов с уровнем Лп(а)  $> 50$  мг/дл было больше в группе СГХС ( $p < 0,001$ ). У мужчин с СГХС уровень Лп(а) был выше, чем у мужчин без СГХС (23,5 и 19,5 мг/дл соответственно;  $p < 0,001$ ), однако различий по уровню Лп(а) у женщин не было найдено (23,5 и 21,5 мг/дл соответственно). У пациентов с СГХС и ССЗ медиана уровня Лп(а) составила 43,4 мг/дл, а у пациентов с СГХС, но без ССЗ – 21,3 мг/дл ( $p < 0,001$ ). У женщин с СГХС и ССЗ уровень Лп(а) был значительно выше, чем у мужчин с СГХС и ССЗ (58,4 и 35,4 мг/дл соответственно;  $p < 0,02$ ), а также у них была выше частота уровня Лп(а)  $> 50$  мг/дл (56,4% против 41,1%;  $p < 0,03$ ). Можно констатировать, что Лп(а) является независимым предиктором ССЗ у мужчин и женщин с СГХС; кроме того, риск развития ССЗ выше у пациентов с уровнем Лп(а) более 50 мг/дл [20].

Остается неопределенной граница между нормальным и повышенным уровнем Лп(а). У взрослых уровень Лп(а) варьирует в широких пределах – от 0 до 400 мг/дл. Радиальная иммунодиффузия или радиоиммунный анализ являлись первыми методами для определения уровня Лп(а). В настоящее время применяются более чувствительные и специфичные методы, такие как нефелометрический, турбидиметрический и иммуноферментный анализы [2].

Распределение Лп(а) в общей популяции показано на рис. 1 (адаптировано по [21]) и основано на данных исследования 3 000 мужчин и такого же числа жен-



**Рис. 1. Типичное распределение концентрации Лп(а) в общей популяции.**

Распределение одинаковое у мужчин и женщин и основывается на данных исследования около 3 000 мужчин и 3 000 женщин из Copenhagen General Population Study в период с 2003 по 2004 г. Лп(а) – липопротеид(а).

щин из Copenhagen General Population Study. В общей популяции 20% мужчин и женщин имели уровень Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл [21].

Крупный мета-анализ, включавший 36 проспективных исследований и 126 634 участников, показал, что уровень Лп(а) имеет связь с несколькими известными ФР: положительную – с общим ХС, ХС не-ЛВП и apoB100, а отрицательную – с триглицеридами. Уровень Лп(а) на 12% был выше у женщин и на 11% ниже у больных сахарным диабетом (СД). Кроме того, выявлена независимая связь между уровнем Лп(а) и риском развития ИБС и инсульта: относительный риск (ОР) развития ИБС, скорректированный по полу и возрасту, при увеличении концентрации Лп(а) в 3,5 раза возрастал в 1,16 раза при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,11 до 1,13, а ОР ишемического инсульта (ИИ) составил 1,10 при 95% ДИ от 1,02 до 1,18 [22].

Исследование MESA [23] включило 4 593 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 84 лет без ССЗ: 1323 афроамериканцев, 1677 – представителей европеоидной расы, 548 – монголоидной расы, 1044 – латиноамериканцев. Медиана периода наблюдения составила 8,5 года, всего было зарегистрировано 235 коронарных осложнений. Уровень Лп(а) был непрерывно связан с риском развития ИБС (суммарный ОР составил 1,26 при 95% ДИ от 1,11 до 2,03;  $p < 0,05$ ): у афроамериканцев ОР – 1,49 (при 95% ДИ от 1,09 до 2,04;  $p = 0,014$ ), у представителей европеоидной расы – 1,22 (при 95% ДИ от 1,02 до 1,45;  $p = 0,028$ ). Не выявлено связи между уровнем Лп(а) и ИБС у представителей монголоидной расы (ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,65 до 1,80;  $p = 0,77$ ) и латиноамериканцев (ОР 1,14

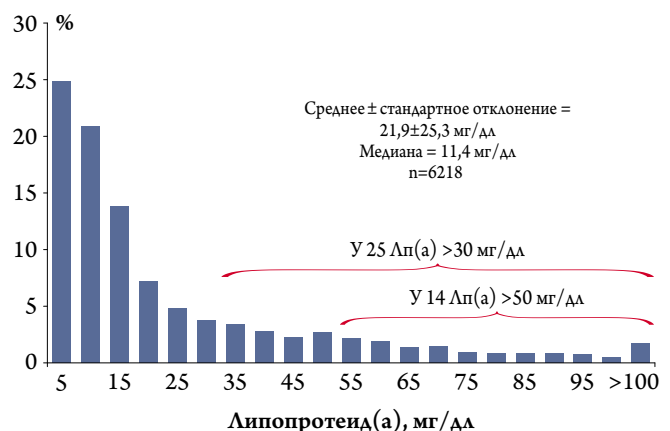
при 95% ДИ от 0,86 до 1,50;  $p = 0,36$ ). Уровень Лп(а) более 30 мг/дл связан с высоким риском развития ИБС только у афроамериканцев (ОР 1,87 при 95% ДИ от 1,08 до 3,21), а уровень Лп(а) более 50 мг/дл – у всех групп, за исключением представителей монголоидной расы: у афроамериканцев (ОР 1,69 при 95% ДИ от 1,03 до 2,76), у представителей европеоидной расы (ОР 1,82 при 95% ДИ от 1,15 до 2,88) и у латиноамериканцев (ОР 2,37 при 95% ДИ от 1,17 до 4,78) [23]. Данное исследование свидетельствует о том, что раса имеет значение при рассмотрении вопроса о роли Лп(а) в развитии ИБС.

В настоящее время Лп(а) представляет большой клинический интерес, так как является новым независимым ФР развития ССЗ, что подтверждается многочисленными исследованиями. О роли повышенной концентрации Лп(а), как независимого предиктора ИБС и его осложнений, накоплено много доказательств. О значимости Лп(а) в развитии атеросклероза периферических артерий и сонных артерий (СА) имеющиеся данные противоречивы.

### Лп(а) и периферический атеросклероз

Необходимо отметить, что за последние 25 лет общее количество исследований по оценке роли Лп(а) в развитии периферического атеросклероза невелико, и имеющиеся данные о связи Лп(а) с периферическим атеросклерозом противоречивы.

При исследовании трех независимых когорт (KORA F3, KORA F4 и CAVASIC) [24] в Германии обнаружена причинно-следственная связь между Лп(а) и атеросклерозом артерий нижних конечностей. Исследования KORA F3 и KORA F4 включили 3 157 и 3 061 лиц в возрасте от 25 до 74 лет из общей популяции города Аугсбург, соответственно (рис. 2, адаптировано по [24]). Из них у 200 из когорты F3 и у 144 человек из когорты F4 был диагностирован периферический атеросклероз, а перемежающаяся хромота имелась у 109 участников из F3



**Рис. 2. Распределение уровня Лп(а) у 6 218 лиц из двух популяционных исследований KORA F3 и KORA F4.**



и у 80 из F4. Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), который представляет собой соотношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке и плече, является простым и неинвазивным методом диагностики периферического атеросклероза. ЛПИ  $\leq 0,90$  считается пороговым для диагностики периферического атеросклероза. ЛПИ измерили у 3 143 участников из KORA F3, и у 128 (4,1%) он был  $< 0,90$ , в исследовании KORA F4 провели измерение ЛПИ у 1796 участников старше 51 года и ЛПИ  $< 0,90$  выявлен у 103 (5,7%). В исследовании KORA F3 концентрация Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) у пациентов с периферическим атеросклерозом были выше, чем у лиц без него, но различия не достигли статистической значимости ( $26,1 \pm 29,6$  мг/дл против  $21,7 \pm 25,8$  мг/дл;  $p=0,07$ ; 27,6% против 23,0%;  $p=0,14$ ). В исследовании KORA F4 концентрация Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) существенно не различались у участников обеих групп. В исследовании CAVASIC, включавшем 241 мужчину, страдающего перемежающейся хромотой, и 246 мужчин контрольной группы, сопоставимых по возрасту и частоте развития СД, уровень Лп(а) был значительно выше в основной группе:  $28,7 \pm 31,9$  мг/дл против  $19,5 \pm 23,1$  мг/дл;  $p=0,006$  [24].

В исследовании, проводившемся в НМИЦ кардиологии с участием 25 больных (9 женщин и 16 мужчин, средний возраст  $63,4 \pm 8,2$  года) с перемежающейся хромотой и 50 пациентов (21 женщины и 29 мужчин, средний возраст  $61,3 \pm 6,1$  года) контрольной группы, концентрация Лп(а) у больных с перемежающейся хромотой была в 3 раза выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана Лп(а) составила 39 мг/дл против 13 мг/дл;  $p < 0,01$ ). Низкомолекулярные фенотипы апо(а) встречались в 62% случаев в основной группе и 28% случаев в группе контроля [25]. Таким образом, повышенный уровень Лп(а) и низкомолекулярные фенотипы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой выявляются чаще, чем у здоровых людей. Связь повышенного уровня Лп(а), низкомолекулярного фенотипа апо(а) с наличием периферического атеросклероза независимо от классических и новых (С-реактивный белок, гомоцистеин) ФР развития ССЗ была выявлена также в исследовании LIPAD, которое включило 426 пациентов (316 мужчин и 110 женщин, средний возраст 66 лет) [26]. Основную группу составили 213 пациентов с периферическим атеросклерозом (у 179 пациентов II стадия облитерирующих заболеваний периферических артерий по классификации Фонтейна, у 6 пациентов – III, у 28 пациентов – IV стадия), а группу контроля – 213 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту и частоте СД, без ИБС, цереброваскулярной болезни и стенозирующего атеросклероза СА ( $\geq 50\%$ ). В основной группе у 67 (32%)

пациентов имелась ИБС, у 35 (16%) – цереброваскулярная болезнь; кроме того, 64 пациента с периферическим атеросклерозом имели стенозирующий атеросклероз СА. У пациентов с периферическим атеросклерозом отмечался значительно более высокий уровень Лп(а) (медиана составила 76 мг/дл против 47 мг/дл;  $p=0,003$ ) и более высокая частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) (41% против 26%;  $p=0,002$ ) по сравнению с контрольной группой [26].

Исследование, проводившееся в 1995 г. в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, включавшее 88 мужчин в возрасте от 34 до 65 лет, показало, что у больных с изолированным поражением артерий нижних конечностей и клинической картиной перемежающейся хромоты уровень Лп(а) выше, чем у больных с изолированным коронарным атеросклерозом ( $31 \pm 7$  мг/дл против  $13 \pm 4$  мг/дл;  $p < 0,05$ ) [27]. В 2004 г. в Малайзии проводилось исследование с участием 50 пациентов с периферическим атеросклерозом и 50 пациентов контрольной группы в возрасте 40–80 лет, сопоставимых по возрасту и полу. Медиана уровня Лп(а) в группе больных с периферическим атеросклерозом составила 48 мг/дл, в группе контроля – 17 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) встречался у 58% больных с периферическим атеросклерозом и у 26% – контрольной группы (по критерию  $\chi^2$  Пирсона;  $p=0,001$ ). Установлено, что повышенный уровень Лп(а) ( $> 36$  мг/дл) ассоциирован с наличием периферического атеросклероза с отношением шансов (ОШ) 7,69 [28]. В Швеции у 100 больных с перемежающейся хромотой по сравнению со 100 контрольными лицами, подобранными по полу, возрасту, статусу курения, уровень Лп(а) был существенно выше: медиана концентрации Лп(а) составила 20 мг/дл у больных с перемежающейся хромотой, а в контрольной группе – 11 мг/дл. Многофакторный анализ подтвердил тесную связь Лп(а) с периферическим атеросклерозом [29]. В рамках исследования SHER ( $n=369$ ) показано, что уровень Лп(а), независимо от других ФР, связан с наличием периферического атеросклероза и его тяжестью у пожилых мужчин и женщин: уровень Лп(а)  $\geq 20$  мг/дл был обнаружен у 36% больных с низким уровнем ЛПИ, а Лп(а)  $< 20$  мг/дл – у 14% ( $p < 0,001$ ) [30]. В проспективном Эдинбургском исследовании ( $n=1592$ , 809 мужчин и 783 женщины) частота развития инфаркта миокарда, перемежающейся хромоты и инсульта составила 13,4, 9,4 и 3,7% соответственно. Повышенный уровень Лп(а) был связан с увеличением вероятности наличия инфаркта миокарда (ОШ 1,15 при 95% ДИ от 1,00 до 1,32), перемежающейся хромоты (ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,10 до 1,57), тогда как связи с инсультом не выявлено (ОШ 1,24 при 95% ДИ от 0,93 до 1,64). Установлено, что Лп(а) является независимым предиктором сердечно-сосуди-

стых осложнений (ССО), причем степень связи была сильнее у женщин, чем у мужчин [31].

Таким образом, большинство исследований, показавших связь Лп(а) и низкомолекулярной изоформы апо(а) с периферическим атеросклерозом, включали небольшое число участников. Данные крупных исследований о связи Лп(а) с периферическим атеросклерозом противоречивы. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения этой связи.

### Лп(а) и атеросклероз СА

Роль атеросклероза в развитии ИИ активно изучалась в последние годы. В настоящее время имеются противоречивые данные о роли Лп(а) в развитии атеросклероза СА.

Мета-анализ 31 исследования (n=56 010; 4 609 пациентов с инсультами), проведенный в Бельгии, показал, что средний уровень Лп(а) был значительно выше у больных с инсультами, чем в контрольной группе, а ОШ составило 1,21 при 95% ДИ от 1,04 до 1,41, хотя отдельно взятые некоторые исследования не выявили связи между повышенным уровнем Лп(а) и перенесенным ИИ [32].

В Турции при сравнении 41 больного с острым ИИ и 33 участников контрольной группы статистически значимых различий по уровню Лп(а) не выявлено [33].

При исследовании в Голландии 191 пациента (50% мужчин, средний возраст 48±15 лет) с СГХС, получавших терапию статинами, выявлено, что пациенты с атеросклеротическими бляшками в СА и без них имели одинаковые уровни Лп(а) – 35 и 24 мг/дл соответственно (p=0,4) [34].

В Германии проведен мета-анализ с общим числом пациентов 90 904, из которых 5 029 перенесли ИИ [35]. Как в 11 исследованиях случай–контроль (2 749 случаев ИИ, 5 328 – контроль), так и в 9 проспективных исследованиях (n=80 527, из них 2 280 пациентов перенесли ИИ) показано увеличение риска развития ИИ в 1,3–1,4 раза в связи с повышенным уровнем Лп(а) [35]. Данный мета-анализ показывает, что Лп(а) является ФР развития ИИ.

При обследовании 1 012 пациентов (635 мужчин и 377 женщин, средний возраст 63,8±12,6 года) в Южной Корее, перенесших ИИ (n=926) или транзиторную ишемическую атаку (n=86), медиана уровня Лп(а) в группе пациентов с клинически значимыми стенозами (>50%, включая окклюзию) интракраниальных артерий (1-я группа) составила 32,0 мг/дл, в группе больных с клинически значимыми стенозами экстракраниальных артерий (2-я группа) – 35,0 мг/дл, в группе больных с клинически значимыми стенозами интра- и экстракраниальных артерий (3-я группа) – 39,3 мг/дл, что значительно выше, чем в группе пациентов без клинически значимого стеноза интра- и экстракраниальных артерий

(4-я группа) (25,3 мг/дл, p<0,001 по сравнению с 1–3-й группами). Результаты данного исследования показывают, что высокий уровень Лп(а) ассоциируется с риском развития инсульта и стенозирующего поражения СА [36].

В Германии, в центре «Сердца и диабета» в течение 5 лет определили уровень Лп(а) у 31 734 пациентов. Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от уровня Лп(а). В группе с уровнем Лп(а) <2 мг/дл атеросклероз СА встречался в 2,8% случаев, а периферический атеросклероз – в 1,9%, в группе с уровнем Лп(а) 23–29 мг/дл – 6,1 и 7,3%, 30–60 мг/дл – 8,3 и 9%, 60–91 мг/дл – 7,9 и 11,4%, 91–110 мг/дл – 6 и 8,6%, >110 мг/дл – 10,9 и 12,7% соответственно [37]. Таким образом, повышенный уровень Лп(а) связан с повышенным риском развития периферического атеросклероза и атеросклероза СА. Даже у пациентов с уровнем Лп(а) <2 мг/дл.

Во Франции ретроспективное исследование 196 пациентов (119 мужчин и 77 женщин в возрасте от 16 до 54 лет, средний возраст 44,3±8,6 года), перенесших ИИ, показало, что у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА (≥50%, n=14) уровень Лп(а) значительно выше (73 мг/дл), чем у пациентов как без атеросклеротических изменений (n=115) СА (26 мг/дл), так и без стенозирующего (n=67) атеросклероза СА (44 мг/дл; p<0,001) [38].

Стенозирующее поражение СА является важным ФР развития инсульта у пациентов, направляемых на аортокоронарное шунтирование. Дуплексное сканирование СА выполнено у 757 пациентов (545 мужчин и 212 женщин) ≥50 лет (средний возраст 65,1±7,5 года) в качестве предоперационной подготовки перед проведением операции аортокоронарного шунтирования в Южной Корее. Частота бессимптомного атеросклероза СА ≥50% и ≥70% составила 26,4 и 8,6% соответственно. Средний уровень Лп(а) у пациентов с атеросклерозом СА <50% составил 31,8 мг/дл, а у пациентов с атеросклерозом СА ≥50% – 41,7 мг/дл (p=0,006). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и прогностическая ценность отрицательного результатов оценки уровня Лп(а) для диагностики атеросклероза СА ≥50% составили 47, 78,9, 46,1 и 79,5% соответственно [39]. Результаты данной работы показывают, что Лп(а) является предиктором атеросклероза СА у кандидатов на аортокоронарное шунтирование.

При обследовании 317 пациентов с ИИ (56% женщин, средний возраст 69±13 лет) и 413 пациентов контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, выявлено, что в первой группе среднее значение Лп(а) составило 46,3±41,0 мг/дл, а в группе контроля – 38,9±38,2 мг/дл

( $p < 0,01$ ). Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл был независимо связан с повышенным риском развития инсульта (ОШ 1,8 при 95% ДИ от 1,20 до 2,6;  $p = 0,004$ ) [40].

У 255 пациентов с криптогенным инсультом (инсульт неуточненной или неустановленной этиологии) по сравнению с 360 пациентами контрольной группы средний уровень Лп(а) был значительно выше (24,7 мг/дл), чем в контрольной группе (16,6 мг/дл;  $p = 0,001$ ). Различий распределения изоформ апо(а) в основной и контрольной группах не выявлено [41].

В проспективном исследовании Berlin Cream & Sugar Study у 250 пациентов после острого ИИ оценили риск развития повторных ССО и цереброваскулярных осложнений в течение 12 мес в зависимости от уровня Лп(а). У 26 (10%) пациентов наблюдались ССО в течение периода наблюдения. Среди них у 11 (7%) из 157 пациентов с уровнем Лп(а)  $< 30$  мг/дл медиана времени для возникновения ССО составила 161 день, а у 15 (16%) из 93 пациентов с уровнем Лп(а)  $> 30$  мг/дл – 48 дней ( $p = 0,026$ ) [42]. Высокий уровень Лп(а) связан с повышенным риском развития повторных ССО у больных после острого ИИ, однако необходимы более крупные многоцентровые исследования.

Таким образом, связь высокого уровня Лп(а) с ИИ несомненна. Данных о связи уровня Лп(а) со стенозирующим атеросклерозом СА недостаточно, и в некоторых исследованиях отличия не достигали статистической значимости.

### **Коррекция гиперлипопротеидемии(а)**

Уровень Лп(а) устойчив к существующим фармакологическим препаратам, и вплоть до настоящего времени в клинической практике отсутствуют лекарственные средства, позволяющие эффективно воздействовать на уровень Лп(а). Следовательно, по сей день практически невозможно оценить влияние коррекции повышенной концентрации Лп(а) на риск развития ССЗ.

Статины и фибраты не влияют на уровень Лп(а). Никотиновая кислота доказала свою эффективность в понижении уровня Лп(а), однако из-за клинически значимых побочных эффектов в клинических исследованиях [43] в настоящее время не является препаратом выбора.

Недавние исследования новых лекарственных средств для уменьшения концентрации ЛНП также обеспечили снижение уровня Лп(а). В частности, ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР) – анацетрапиб и эвацетрапиб – в виде монотерапии или в комбинации со статинами обусловили значительное понижение концентрации атерогенных апоВ-содержащих липопротеидов, в том числе Лп(а). В проведенном в США исследовании ( $n = 393$ ) эвацетрапиб

500 мг в виде монотерапии по сравнению с плацебо снизил уровень Лп(а) на 40% (с 7,2 до 2,0 мг/дл), а эвацетрапиб в комбинации со статинами по сравнению с монотерапией статинами привел к снижению Лп(а) на 31% в течение 12 нед (с 9,2 до 6,0 мг/дл;  $p < 0,01$  в обоих случаях) [44].

Антисмысловой олигонуклеотид мипомерсен ингибирует синтез апоВ100 и снижает уровень Лп(а). В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании, включившем 158 пациентов с уровнем ЛНП  $\geq 100$  мг/дл с ИБС или высоким риском ее развития, получавших максимально переносимую дозу статинов, выявлено, что у пациентов, получавших подкожно мипомерсен 200 мг еженедельно в течение 26 нед, уровень Лп(а) уменьшился на 26%, тогда как в группе плацебо не изменился [45]. Снижение уровня Лп(а) отмечалось в нескольких исследованиях, которые оценивали использование моноклональных антител, ингибирующих пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), – эволокумаб и алирокумаб. В рамках исследования LAPLACE-TIMI 57 у 631 пациента с ГХС, получавшего статины, ингибитор PCSK9 в дозе 70, 105 и 140 мг каждые 2 нед снизил уровень Лп(а) через 12 нед на 18, 32 и 32% соответственно ( $p < 0,001$  для каждой дозы по сравнению с плацебо), а в дозе 280, 350, 420 мг каждые 4 нед – на 18, 23, 23% соответственно ( $p < 0,001$  для каждой дозы по сравнению с плацебо) [46]. По данным III фазы исследования ODYSSEY у 4915 пациентов с ГХС показано снижение уровня Лп(а) на 23–29% на 24-й неделе лечения алирокумабом в дозе 75 или 150 мг 2 раза в неделю, тогда как уровень ХС ЛНП уменьшался на 60% [47].

Таким образом, все перечисленные новые препараты не позволяют существенно (более чем на 30%) и специфично воздействовать на повышенный уровень Лп(а). В настоящее время на II фазе клинических исследований находится препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида (ISIS-APO(a) Rx), блокирующего непосредственно синтез апо(а) [48]. Опубликованы результаты I фазы исследования, по данным которой, препарат ISIS-APO(a) Rx у 47 здоровых добровольцев селективно снизил уровень Лп(а) на 39, 59 и 77% в дозе 100, 200 и 300 мг соответственно [49]. Дальнейшие исследования данного препарата могут позволить оценить пользу от специфического снижения Лп(а) методами лекарственной терапии.

Аферез липопротеидов – экстракорпоральный метод удаления атерогенных липопротеидов – ЛНП, Лп(а), ЛОНП, в настоящее время остается единственным методом эффективного воздействия на уровень Лп(а) [50]. Метод позволяет достигать снижения уровня Лп(а) примерно на 65% за один сеанс, однако его при-



менение ограничено из-за высокой стоимости, инвазивности, необходимости специализированных клинических отделений для проведения регулярных процедур (1 раз в 1–2 нед). В случае применения систем для афереза атерогенных липопротеидов или ЛНП-афереза Лп(а) удаляется вместе с апоВ-содержащими липопротеидами других классов. Результаты таких исследований показали, что снижение Лп(а) снижает риск развития ССЗ [51]. В Германии проводились исследования, которые показали, что аферез липопротеидов понижает уровень Лп(а) и приводит к снижению частоты развития ССО. В исследовании, включавшем 120 пациентов с ИБС, гиперлипопротеидемией(а), на фоне максимальной переносимой гиполипидемической терапии уровень Лп(а) после каждого сеанса афереза уменьшался на 73% ( $p < 0,0001$ ), а также отмечалось снижение риска развития коронарных осложнений на 86% ( $p < 0,0001$ ) [52]. У 170 пациентов с ССЗ, гиперлипопротеидемией(а) показано понижение уровня Лп(а) на 70% после каждого сеанса афереза, что привело к уменьшению частоты развития коронарных осложнений на 78% через 2 года [53]. Сочетанное удаление Лп(а) на фоне других атерогенных липопротеидов не позволяет сделать однозначных выводов о пользе воздействия на концентрацию Лп(а) в рамках данных исследований.

Единственное исследование, позволяющее оценить клинический эффект от коррекции уровня Лп(а) без влияния на другие липидные параметры, было проведено в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе в рамках проспективного наблюдения с участием 30 пациентов (средний возраст  $53,5 \pm 8,3$  года, 70% мужчин) с ИБС, уровнем Лп(а)  $> 50$  мг/дл, уровнем ХС ЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л на фоне терапии статинами. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной группе проводился специфический аферез Лп(а) еженедельно с помощью колонок Лп(а) Липоак, в контрольной группе пациенты получали только аторвастатин. Коронарография с оценкой процента стеноза по диаметру и минимального диаметра просвета проводилась в начале исследования и через 18 мес после лечения. Каждая процедура специфического афереза Лп(а)

снижала уровень Лп(а) на  $73 \pm 12\%$ , который на протяжении исследования составил в среднем  $29 \pm 16$  мг/дл, а скорректированный ЛНП по уровню Лп(а) уменьшался всего на 7% и в среднем составил  $1,4$  ммоль/л. У пациентов основной группы были отмечены признаки регрессии коронарного атеросклероза: медиана стеноза по диаметру коронарной артерии в течение 18 мес от исходного сократилась на 2% (при 95% ДИ от 5,0 до 0,0) в основной группе, а в контрольной группе увеличилась на 3,5% (при 95% ДИ от 0,0 до 6,9;  $p < 0,001$  между группами). Среднее изменение минимального диаметра просвета сосуда от исходного составило  $0,20 \pm 0,39$  мм в основной группе и  $0,01 \pm 0,34$  мм в контрольной группе ( $p = 0,04$ ) [54]. Специфический аферез Лп(а) также привел к уменьшению толщины интимы-медии общей СА на  $0,03 \pm 0,09$  мм ( $p = 0,05$ ) через 9 мес лечения и на  $0,07 \pm 0,15$  мм ( $p = 0,01$ ) через 18 мес лечения [55].

Таким образом, показано, что специфическое воздействие на повышенный уровень Лп(а) оказывает положительный клинический эффект на динамику атеросклероза коронарных артерий и СА.

Проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих снижение риска развития ССО на фоне коррекции повышенного уровня Лп(а), продолжает оставаться одной из актуальных задач современной медицинской науки.

Исследования по изучению Лп(а) после его открытия в 1963 г. протекали с разной интенсивностью. Первый этап в исследовании Лп(а) начался с 1987 г., когда начали клонировать и секвенировать ген LPA и была показана высокая гомология апо(а) и плазминогена, что позволило предположить роль Лп(а) как связующего звена в процессах атеро- и тромбогенеза и привело к огромному росту научного интереса к Лп(а). Второй этап начался в 2009 г., спустя 22 года, когда появились новые доказательства роли Лп(а) в развитии ССЗ [22], которая продолжается до сих пор. Точку в доказательстве роли Лп(а) как ФР развития ССЗ должны поставить результаты будущих рандомизированных исследований, подтверждающих достоверное снижение частоты развития ССЗ при коррекции высокого уровня Лп(а).

#### Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

*Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова*

*Отдел проблем атеросклероза*

Тмоян Н. А. – аспирант отдела.

Ежов М. В. – д.м.н., вед.н.с. отдела.

*Институт экспериментальной кардиологии*

Афанасьева О. И. – д.биол.н., вед.н.с. лаборатории проблем атеросклероза.

E-mail: ntmoyan@gmail.com

**Information about the author:**

**National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia**

*Department of atherosclerosis*

Narek A. Tmoyan – graduate student of the department.

E-mail: ntmoyan@gmail.com

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369–382.
2. Tsimikas S. The re-emergence of lipoprotein(a) in a broader clinical arena. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59 (2):135–144.
3. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 2016;57 (8):1339–1359.
4. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273 (1):6–30.
5. Kraft H.G., Lingenhel A., Köchl S. et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16 (6):713–719.
6. Scanu A.M. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5 (2):106–113.
7. 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):2160–2167.
8. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30 (1):87–100.
9. Kostner K.M., Kostner G.M. Lipoprotein(a): A historical appraisal. *J Lipid Res* 2017;58 (1):1–14.
10. Bucci M., Tana C., Giamberardino M.A., Cipollone F. Lp(a) and cardiovascular risk: Investigating the hidden side of the moon. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26 (11):980–986.
11. Marcovina S.M., Koschinsky M.L. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;14 (4):361–366.
12. Hancock M.A., Boffa M.B., Marcovina S.M. et al. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem* 2003;278 (26): 23260–23269.
13. Poon M., Zhang X., Dunsky K. G. et al. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96 (8):2514–2519.
14. Buechler C., Ullrich H., Aslanidis C. et al. Lipoprotein(a) down-regulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2003;1642 (1-2):25–31.
15. Boffa M.B., Marcovina S.M., Koschinsky M.L. Lipoprotein(a) as an emerging risk factor for atherothrombosis. In: Davidson M. H., Toth P.P., Maki K.C., Gotto Jr A.M. *Therapeutic lipidology*. Humana Press 2007;241–266.
16. Tsimikas S., Brilakis E.S., Miller E.R. et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;353 (1):46–57.
17. Scipione C.A., Sayegh S.E., 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):2273–2285.
18. Wiesner P., Tafelmeier M., Chittka D. et al. MCP-1 binds to oxidized LDL and is carried by lipoprotein(a) in human plasma. *J Lipid Res* 2013;54 (7):1877–1883.
19. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M. et al. Apolipoproteins B(a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16 (4):523–532.
20. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 (19):1982–1989.
21. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31 (23):2844–2853.
22. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302 (4):412–423.
23. Guan W., Cao J., Steffen B. T. et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35 (4):996–1001.
24. Laschkolnig 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 (1):28–36.
25. Britareva V.V., Afanasieva O.I., Dobrovolsky A.B. et al. Lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with intermittent claudication. *Ter Arkh* 2002;74 (12):49–52. Russian (Бритарева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б. и др. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. *Тер архив* 2002;74 (12):49–52).
26. 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):1298–1305.
27. Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Perova N.V. et al. Fibrinolysis and lipid-transport system in patients with different extent of atherosclerosis. *Kardiologia* 1995;12:72–77. Russian (Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Перова Н.В., и др. Липидтранспортная система крови и фибринолиз у больных с различной протяженностью атеросклеротического поражения. *Кардиология* 1995;12:72–77).
28. Hakim N.A., Hafizan M.T., Baizurah M.H., Zainal A.A. Serum lipoprotein(a) levels in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease in Hospital Kuala Lumpur. *Asian J Surg* 2008;31 (1):11–15.
29. Molgaard J., Klausen I.C., Lassvik C. et al. Significant association between low-molecular-weight apo(a) isoforms and intermittent claudication. *Arterioscler Thromb* 1992;12 (8):895–901.
30. Sutton-Tyrrell K., Evans R.W., Meilahn E., Alcorn H.G. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis* 1996;122 (1):11–19.
31. Price J.F., Lee A.J., Rumley A. et al. Lipoprotein(a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 2001;157 (1):241–249.
32. Smolders B., Lemmens R., Thijs V. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38 (6):1959–1966.
33. Unal E., Mungan S., Bilen S. et al. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke. *Int J Neurosci* 2013;123 (8):532–536.
34. Bos S., Duvekot M.H., Touw-Blommesteijn A.C. et al. Lipoprotein(a) levels are not associated with carotid plaques and carotid intima media thickness in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2015;242 (1):226–229.
35. Nave A.H., Lange K.S., Leonards C.O. et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;242 (2):496–503.



36. Kim B. S., Jung H. S., Bang O. Y. et al. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010;212 (2):682–688.
37. van Buuren F., Sommer J. A., Kottmann T. et al. Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels-cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;10:39–45.
38. Nasr N., Ruidavets J. B., Farghali A. et al. Lipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke. *Stroke* 2011;42 (12):3616–3618.
39. Kim S. J., Song P., Park J. H. et al. Biomarkers of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Stroke* 2011;42 (3):734–739.
40. Boden-Albala B., Kargman D. E., Lin I. F. et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010;30 (3):237–243.
41. Beheshtian A., Shitole S. G., Segal A. Z. et al. Lipoprotein(a) level, apolipoprotein(a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis* 2016;253:47–53.
42. Lange K. S., Nave A. H., Liman T. G. et al. Lipoprotein(a) levels and recurrent vascular events after first ischemic stroke. *Stroke* 2017;48 (1):36–42.
43. McCarthy M. Niacin fails to reduce vascular events in large randomized trial. *BMJ* 2014;349: g4774.
44. Nicholls S. J., Ruotolo G., Brewer H. B. et al. Evacetrapib alone or in combination with statins lowers lipoprotein(a) and total and small LDL particle concentrations in mildly hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol* 2016;10 (3):519–527.
45. Thomas G. S., Cromwell W. C., Ali S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (23):2178–2184.
46. Desai N. R., Kohli P., Giugliano R. P. et al. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C assessment with proprotein convertase subtilisin kexin type 9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy (LAPLACE) – thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013;128 (9):962–969.
47. Gaudet D., Watts G. F., Robinson J. G. et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over  $\geq 1.5$  years (from the phase 3 ODYSSEY program). *Am J Cardiol* 2017;119 (1):40–46.
48. Graham M. J., Viney N., Crooke R. M., Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016;57 (3):340–351.
49. Tsimikas S., Viney N. J., Hughes S. G. et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472–1483.
50. Safarova M. S., Afanasieva O. I. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *The J of Atheroscler and Dyslipid* 2014;2 (15):5–16. Russian (Сафарова М. С., Афанасьева О. И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014;2 (15):5–16).
51. Pokrovsky S. N., Afanasieva O. I., Ezhov M. V. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2016;27 (4):351–358.
52. Jaeger B. R., Richter Y., Nagel D. et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6 (3):229–239.
53. Leebmann J., Roeseler E., Julius U. et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a) – hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;128 (24):2567–2576.
54. Safarova M. S., Ezhov M. V., Afanasieva O. I. et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl* 2013;14 (1):93–99.
55. Ezhov M. V., Safarova M. S., Afanasieva O. I. 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;18:163–169.

Поступила 21.06.17 (Received 21.06.17)